

Aus dem Institut für experimentelle Chirurgie
(Vorstand: Prof. Dr. W. Brendel) an der Chirurgischen Klinik
(Direktor: Prof. Dr. Dr. R. Zenker) der Universität München

ERFAHRUNGEN MIT HETEROLOGEN ANTILYMPHOZYTEN-
SEREN (- GLOBULINEN) AM MENSCHEN.

ZUSAMMENFASSENDE BERICHT UNTER BESONDERER BE-
RUECKSICHTIGUNG DER BLUTBILDVERÄNDERUNGEN UND
KLINISCHEN NEBENWIRKUNGEN.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt

von

Johannes Ring

aus

München

München 1970



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. W. Brendel
Mitberichterstatter:	Professor Dr. R. Pichlmayr
Dekan:	Professor Dr. E. Kraft
Tag der mündlichen Prüfung:	28. 7. 1970

A.	Einleitung	1
B.	ÜBERSICHT	1
	Vorstellung des Materials	1
	Methoden	2
C.	ERGEBNISSE	
	1. Therapeutische Wirkung von ALG	10
	1.1. Transfusionsersatz	12
	1.1.1. Nierenschwanzperle	
	1.1.2. Hestranperle	
	1.1.3. Lössperle	
	1.2. Kationen mit chemischen Lysozymen	12
	1.3. Antikörper	12
	2. Wirkungen von ALG auf das Blutbild	15
	GEWIDMET	
	2.1. Weißes Blutbild	15
	2.1.1. Lymphozyten	
	2.1.1.1. Verhalten der Lysozymen	
	2.1.1.2. Differenzierung in große, mittlere und kleine Lymphozyten	
	2.1.2. Neutrophile Granulozyten	
	2.1.3. Eosinophile Granulozyten	
	2.1.4. Basophile Granulozyten	
	2.1.5. Monozyten	
	2.1.6. Sonstige Änderungen im weißen Blutbild	
	2.1.6.1. Auftreten von mononukleären Formen	
	2.1.6.2. Auftreten von Formzellen	
	2.1.6.3. Toxische Ödeme	
	2.2. Rotes Blutbild	27
	2.2.1. Hämatokrit	
	2.2.2. Erythrocyten	
	2.2.3. Hämoglobin	
	2.2.4. Reticulocytes	
	2.3. Thrombozyten	32
	2.4. Besonderheiten nach intramuskulärer Verabreichung	34
	3. Toxizität des ALG, Nebenwirkungen auf innere Organe	36
	3.1. Niere	
	3.2. Leber	

INHALTSUEBERSICHT

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. UEBERSICHT	1
Vorstellung des Materials	1
Methoden	6
C. ERGEBNISSE	
1. Therapeutische Wirkung von ALG	10
1.1 Transplantatempfänger	10
1.1,1 Nierentransplantierte	
1.1,2 Herztransplantierte	
1.1,3 Lebertransplantierte	
1.2 Patienten mit chronischer Lymphadenose	12
1.3 Autoimmunopathien	15
2. Wirkungen von ALG auf das Blutbild	15
2.1 Weißes Blutbild	15
2.1.1 Lymphozyten	
2.1,1,1 Verhalten der Tagesausgangswerte	
2.1,1,3 Differenzierung in große, mittlere und kleine Lymphozyten	
2.1,2 Neutrophile Granulozyten	
2.1,3 Eosinophile Granulozyten	
2.1,4 Basophile Granulozyten	
2.1,5 Monozyten	
2.1,6 Sonstige Änderungen im weißen Blutbild	
2.1,6,1 Auftreten von monozytoiden Formen	
2.1,6,2 Auftreten von Plasmazellen	
2.1,6,3 Toxische Granula	
2.2 Rotes Blutbild	29
2.2,1 Hämoglobin	
2.2,2 Erythrocyten	
2.2,3 Hämatokrit	
2.2,4 Retikulozyten	
2.3 Thrombozyten	32
2.4 Besonderheiten nach intramuskulärer Verabreichung	34
3. Toxizität des ALG, Nebenwirkungen auf innere Organe	36
3.1 Niere	
3.2 Leber	

3.2,1	Hepatitis	
3.2,2	Elektrophorese	
3.2,3	Gerinnungssystem	
3.3	Nebenwirkungen auf andere Organe	41
4.	Klinische Nebenwirkungen von ALG	41
4.1	Lokale Reaktionen	
4.1,1	Schmerzen nach intramuskulärer Applikation	
4.1,2	Thrombophlebitis nach intravenöser Applikation	
4.2	Allgemeine Reaktionen	42
4.2,1	Fieber	
4.2,2	Nausea	
4.2,3	Blutdruckabfall	
4.2,4	Allergische Hautreaktionen	
4.2,5	Anaphylaktische Reaktionen	
4.2,6	Serumkrankheit	
D.	DISKUSSION	49
E.	ZUSAMMENFASSUNG	66
F.	LITERATURVERZEICHNIS	67

II. ÜBERSICHT

VORSTELLUNG DES MATERIALS

Im Folgenden soll über die Erfahrungen berichtet werden, die wir vom 11. 4. 1967 bis 31. 5. 1967 an 37 Patienten im Alter von 19 bis 68 Jahren unter ALG-Gabe gemacht haben. Nach einigen anders schon experimentiellen ALG-Gaben bei verschiedenen Fällen, zum Studium speziell od. vorallem einer Komplikation, sahen wir bei 8 Gruppen von Krebserkrankten eine Indikation für ALG-Therapie. Bei Leukämien nach Transplantation, bei Lymphomformen und bei lymphatischen Leukämien. Die Gruppe der Transplantationsfälle gliederte sich in 10 Nierentransplantate, 10 Herztransplantate und 4 Lebertransplantate. Folgende Autoimmunkrankheiten wurden von uns behandelt: 4 Dermatomyosiden, 2 Multiple

A. EINLEITUNG

In zahlreichen experimentellen Untersuchungen an verschiedensten Tieren konnte ein eindeutig immunsuppressiver Effekt von heterologem Antilymphozytenserum nachgewiesen werden. So wurden die Ueberlebenszeiten nach homologen Nieren-, Leber-, Herz- und Lungentransplantationen beim Hund signifikant verlängert, die Abstoßungsreaktion gegenüber Hauttransplantaten bei Nagetieren abgeschwächt. (1, 2, 5, 6, 16, 67, 68, 83, 125, 126). Ferner wurden eindrucksvolle Erfolge durch ALG-Gabe bei der experimentellen allergischen Enzephalomyelitis erzielt. (52, 97). Aufgrund dieser Ergebnisse schien eine Anwendung von ALG auch am Menschen gerechtfertigt. In den vergangenen Jahren wurde mit der klinischen Erprobung des in München nach der Methode von PICHLMAYR und BRENDDEL (84) hergestellten Antilymphozytenserums begonnen. Ueber die ersten Ergebnisse liegen bereits gesondert veröffentlichte Erfahrungen vor (11, 14, 19, 32, 54, 76, 80, 81, 88, 92, 93, 117, 118). Eine Veröffentlichung der Ergebnisse der jüngsten Fälle wird vorbereitet.

B. UEBERSICHT

VORSTELLUNG DES MATERIALS

Im Folgenden soll über die Erfahrungen berichtet werden, die wir vom 11. 4. 1967 bis 31. 5. 1969 an 83 Patienten im Alter von 13 bis 68 Jahren unter ALG-Gabe gemacht haben. Nach einigen anfänglichen experimentellen ALS-Gaben bei terminalen Fällen, zum Studium eventuell auftretender ernster Komplikationen, sahen wir bei 3 Gruppen von Krankheitsbildern eine Indikation zur ALS-Therapie: Bei Zuständen nach Transplantation, bei Autoimmunopathien und bei lymphatischen Leukämien. Die Gruppe der Transplantatempfänger gliederte sich in 40 Nierentransplantierte, 10 Herztransplantierte und 4 Lebertransplantierte. Folgende Autoimmunopathien wurden von uns behandelt: 4 Dermatomyositiden, 2 Multiple

Tabelle 1. Zusammenstellung der bis Ende Mai 1969 behandelten Krankheitsbilder

Indikation für ALG-Gabe (allgemein)	Gesamtzahl der Patienten	Applikations- art	sonstige Medikation	ALG zur Prophylaxe bei	ALG während einer Abstoßungskrise bei	ALG wegen infektiöser Kom- plikationen bei
Zustand nach Nieren- transplantation	40	13 i.m. 27 i.v.	Imurel und Prednisolon	30 Patienten	7 Patienten	3 Patienten
Zustand nach Herz - transplantation	10	i.v.	Imurel und Prednisolon	8 Patienten	2 Patienten	-----
Zustand nach Leber- transplantation	4	i.v.	Imurel und Prednisolon	4 Patienten	-----	-----
Lymphatische Leukämie	18	i.v.	-----			
Autoimmuno- pathie	11	i.v.	-----			

Krankenhaus	Stadt	Behandelnde Aerzte	Zahl der Patienten	Indikation für ALG
Chirurgische Univ.- Klinik und	München	Pichlmaier, Jabour, Faul	25	Zustand nach Nierentransplantation
I. Medizinische Univ.-Klinik	München	Edel, Altmeyer, Döbelstein, Gurland, Müller		
I. Medizinische Univ.-Klinik	München	Tsirimbas, Pfisterer, Stich	18	Lymphatische Leukämie
Städt. Krankenhaus Schwabing	München	Trepel, Fink, Begemann	6	Autoimmunopathie, Lymphatische Leukämie
Neurologische Univ.-Klinik	München	Frick, Angstwurm, Simon	4	Autoimmunopathie
Groote-Schuur- Hospital	Cape Town	Barnard, Bosman, Botha	4	Zustand nach Herztransplantation
Kantonsspital Chir. Univ.-Klinik A	Zürich	Largiadèr, Linder, Scheitlin	10	Zustand nach Nierentransplantation
Kantonsspital Chir. Univ.-Klinik A	Zürich	Senning, Largiadèr, Linder	1	Zustand nach Herztransplantation

Krankenhaus	Stadt	Behandelnde Aerzte	Zahl der Patienten	Indikation für ALG
Dermat. Univ.-Klinik	München	Rasner	2	Autoimmunopathie
Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina	Sao Paolo	Zerbini, Antonaciu	2	Zustand nach Herztransplantation
Hospital Naval	Valparaiso	Kaplan, Eberhard	1	Zustand nach Herztransplantation
Department of Surgery, University of	Cambridge	Calne	4	Zustand nach Lebertransplantation
Hopital Cochin	Paris	Delbarre	1	Autoimmunopathie
Chir.Univ.-Klinik	Bonn	Siedeck	1	Zustand nach Nierentransplantation
Chir.Univ.-Klinik	Frankfurt	Weber, Arndt	1	Zustand nach Nierentransplantation
Katharinenhospital	Stuttgart	Fuchs, Bräutigam, Berger	1	Autoimmunopathie
National Heart Institute	London	Ross	1	Zustand nach Herztransplantation
Medical College of Virginia	Richmond	Lower	1	Zustand nach Herztransplantation

63 PATIENTEN

12 x abgesetzt wegen: 8 x Fieber
3 x Anaphylaxie
1 x Urtikaria

27 Nierentransplant.
9 Autoimmunopathien
6 Herztransplant.
1 Lebertransplant.
16 Lymph. Leukämien
5 Exper. und Sonstiges

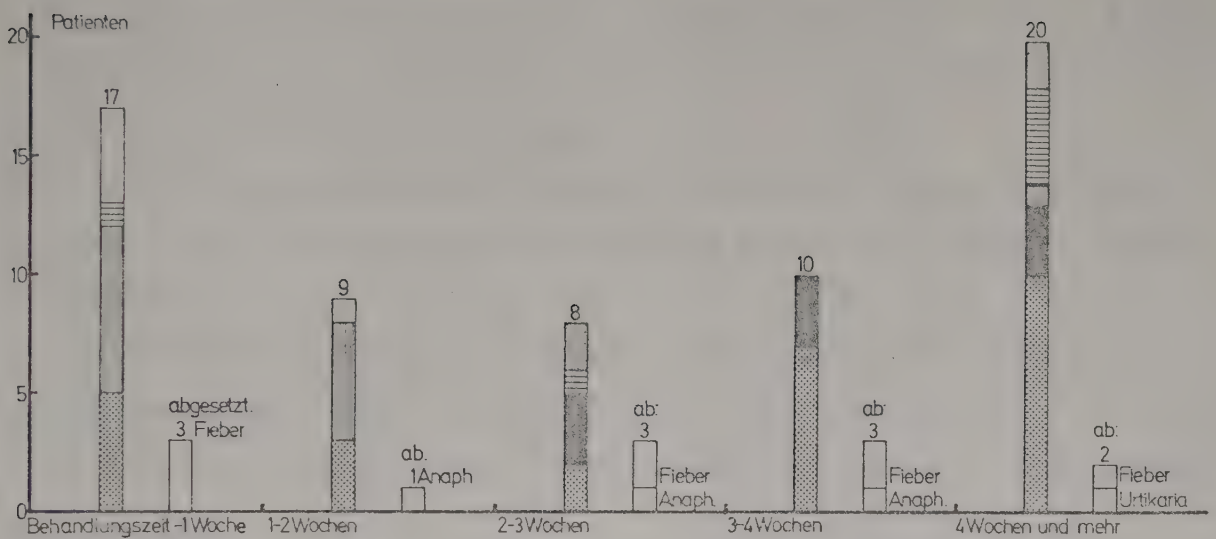
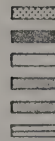


Abb. 1: Aufgliederung der 63 bis Ende 1968 mit Antilymphozytenserum (globulin) behandelten Patienten nach verschiedenen Behandlungszeiten und Krankheitsbildern. Linke, höhere Säulen: Gesamtzahl aller Patienten mit der unten angegebenen Behandlungszeit. Rechte, kleine Säulen: Zahl der Fälle, in denen die ALG-Therapie vorzeitig unterbrochen wurde.

Sklerosen, 1 sympathische Ophthalmie, 1 primär chronische Polyarthrit, 1 Myasthenia gravis, 1 Arteriitis temporalis und 1 chronische, aggressive Hepatitis. Dazu Tabelle 1). Ueber die Erfahrungen bei den Patienten mit lymphatischer Leukämie wird gesondert berichtet (76).

Die Patienten wurden über Zeiträume von 3 Tagen bis 3 Monaten behandelt. Bild 1) gibt Aufschluß über die verschiedenen Behandlungszeiten der Patienten, die bis Ende 1968 behandelt wurden. Davon wurden 17 Patienten weniger als 7 Tage behandelt, 9 Patienten erhielten ALG über ein bis zwei Wochen, 8 Patienten über zwei bis drei Wochen. 10 Patienten wurden 3 - 4 Wochen lang behandelt und 20 Patienten 4 Wochen und länger.

In 12 Fällen mußte die Therapie vorzeitig abgebrochen werden, davon achtmal wegen Fieber, dreimal wegen Anaphylaxie und einmal wegen besonders heftiger Urtikaria.

Tabelle 2) gibt an, wo und unter welchem behandelnden Arzt das Antilymphozytenserum, bzw. -Globulin verabreicht wurde. Die Unterlagen über den Verlauf der Behandlung wurden uns von den behandelnden Aerzten zur Verfügung gestellt.

METHODEN

Serumherstellung

Alle verwendeten Seren wurden vom Pferd gewonnen. Die Pferde wurden auf 5 verschiedene Arten mit menschlichen Lymphozyten immunisiert, bis Lymphagglutinationstiter von 1 : 4000 bis 1 : 64 000 erreicht waren. Die Immunisierung erfolgte in den ersten 8 - 10 Wochen durch zweimal wöchentliche intravenöse Injektionen von 2×10^8 - 3×10^9 Zellen, später durch Booster-Injektionen mit derselben Lymphozytenmenge in größeren Abständen. Vor der Injektion wurden die Lymphozyten dreimal in Hankscher Lösung gewaschen.

Als Immunisierungsmaterial zur Gewinnung der Seren, die zur therapeutischen Anwendung kamen, dienten:

1. Lymphozyten, die durch Drainage des Ductus thoracicus von zur Nierentransplantation vorgesehenen Patienten gewonnen waren.

Immunisierungsmaterial	Zur Anwendung kam:	Leukaggl. Titer	Zahl der Patienten	Applikation	Auftreten von Serumkrankh. Anaphylaxie
Lymphozyten aus dem Ductus Thoracicus	Vollserum	1:4096 - 1:8192	5	i.v.	Ø
	γ - Globulin	1:2048 - 1:16384	37	13 i.m. 24 i.v.	Ø
Lymphozyten aus dem Ductus Thoracicus + Freund'sches Adjuvans	γ - Globulin	1:2048 - 1:8192	7	i.v.	Ø
Lymphozyten aus dem Blut von Patienten mit chron. Lymphadenose	γ - Globulin	1:4096 - 1:16384	16	i.v.	Ø
Milzzellen	γ - Globulin	1:4096 - 1:8192	3	i.v.	Ø
Thymuszellen	γ - Globulin	1:2048 - 1:8192	13	i.v.	Ø

2. Ductus-thoracicus-Lymphozyten und Freundsches Adjuvans.
3. Leukämische Lymphozyten.
4. Milzzellen.
5. Thymuszellen.

Tabelle 3) zeigt Genaueres über die verschiedenen, verwendeten Seren bzw. Globuline.

Das Nativpferdeserum wurde dann durch Inkubation mit Erythrozyten und zum Teil auch Serumproteinen von Antikörpern gegen die entsprechenden Blutbestandteile gereinigt. Näheres dazu siehe bei PICHLMAYR (83, 84). Durch diese Absorption fiel schließlich der Lymphagglutinationstiter auf Werte von 1 : 2048 bis 1 : 8192 ab. Die Behringwerke extrahierten dann aus diesem Serum die γ -Globuline durch 2-maliges Aussalzen mit $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$. Sterilitätsprüfung und Ampullierung erfolgte ebenfalls durch die Behringwerke. 5 Patienten erhielten keine γ -Globuline, sondern Vollserum. Im Folgenden soll jedoch allgemein von ALG die Rede sein. Nur, wenn auf spezifische Besonderheiten des Vollserums hingewiesen werden soll, wird die Bezeichnung "ALS" gebraucht werden.

Testung des ALG

Vor der therapeutischen Anwendung wurde die immunsuppressive Wirksamkeit verschiedener Anti-Menschen-Lymphozyten-Globuline von BALNER vom Radiobiologischen Institut in Rijswijk (Niederlande) im In-vivo Test geprüft. (7, 8, 9). Dabei zeigte sich, daß sämtliche, für therapeutische Zwecke verwendeten Globuline die Ueberlebenszeit von Hauttransplantaten am Schimpansen bzw. am Rhesusaffen signifikant verlängerten.

Zur In-vitro Testung wurden der Lymphagglutinationstiter und der cytotoxische Titer bestimmt. Zwischen beiden zeigten sich keine großen Unterschiede.

Applikation

Zur Testung einer eventuellen Ueberempfindlichkeit des Patienten gegenüber Pferdeserum wurden vor Behandlungsbeginn 0,1 bis 0,2 ml Normalpferdeserum intracutan injiziert. Trat in den darauffolgenden 15 - 20 Minuten keine Reaktion

ein, wurde mit der Behandlung begonnen.

13 Patienten erhielten ALG intramuskulär, in einer Dosierung von 5 ml täglich. Nach 4 Wochen wurden die Dosen auf 5 ml dreimal wöchentlich, nach weiteren vier Wochen auf 5 ml zweimal wöchentlich gesenkt.

5 Patienten erhielten Vollserum intravenös, in einer Dosierung von 20 bis 60 ml täglich.

Alle übrigen Patienten erhielten γ -Globuline intravenös, in einer Dosierung von 5 bis 40 ml täglich, meistens allerdings 15 - 20 ml.

In der Regel erfolgte die Applikation in 2 Infusionen am Tag mit einem Zeitintervall von ca. 6 Stunden zwischen beiden Infusionen. Das ALG wurde zusammen mit einer Infusion von 100 - 500 ml Kochsalz- oder Traubenzuckerlösung langsam (über 1 - 3 Stunden) intravenös injiziert. Um allzu heftige Fieberreaktionen zu vermeiden, wurde in einigen Fällen gleichzeitig 5 ml Novalgin gegeben. Bestand der Verdacht auf allergische Reaktionen, wurde zusätzlich Prednisolon verabreicht (25 - 50 mg).

Kontrollen während der Therapie

Während der Behandlungszeit wurde täglich vor der ersten Infusion eine Kontrolle des kompletten Blutbildes (Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten, Differentialblutbild) und des Urinstatus vorgenommen. Ein- bis zweimal wöchentlich wurden 30 Minuten, 2 Stunden und 6 Stunden nach der 1. Infusion Leukozyten und Differentialblutbild kontrolliert. Ferner wurden ein- bis zweimal wöchentlich der Gerinnungsstatus (Gerinnungszeit, Blutungszeit, Quickwert), der Hämatokrit, der Serumharnstoff, das Serumkreatinin, die BSG, das Bilirubin und die Serumtransaminasen überprüft. Elektrophorese, sowie immunologische Untersuchungen wurden alle ein bis zwei Wochen durchgeführt. Mit Rücksicht auf die Patienten konnten nicht alle hier genannten Kontrollen bei jedem Patienten vollständig durchgeführt werden. Die Blutausstriche wurden zur Differenzierung nach Pappenheim gefärbt und in Lymphozyten, Segmentkernige, Stabkernige, Jugendliche, Eosinophile, Basophile Granulozyten und Monozyten differenziert. Bei einer Reihe von Patienten wurden die Lymphozyten zusätzlich in große, mittlere, kleine

Lymphozyten differenziert (30, 78, 115, 116, 120).

Statistik

Zur statistischen Darstellung der Blutbildveränderungen wurden die Gruppen der Nierentransplantierten, der Herztransplantierten und der Autoimmunpatienten jeweils getrennt zusammengefaßt, wobei aus je 6 - 13 Patienten die durchschnittlichen Tagesausgangswerte und die dazugehörigen Standardabweichungen errechnet wurden. Die Gruppe der intramuskulär behandelten Nierentransplantierten wurde eigens erfaßt. Einzelne Patienten, die bereits vor Behandlungsbeginn extrem vom Durchschnitt abweichende Leukozytenwerte zeigten, wurden nicht zur Mittelwertbildung herangezogen. Aus Platzgründen ist es nicht möglich, alle gezählten bzw. errechneten Werte hier aufzuführen. Alle Werte liegen jedoch dem Verfasser vor und können auf Wunsch eingesehen werden.

Im Folgenden soll zunächst über die therapeutischen Effekte, die mit ALG erzielt wurden, berichtet werden, anschließend über die hämatologischen Wirkungen, die Toxizität und die klinischen Nebenwirkungen, die bei ALG-Gabe beobachtet wurden.

C. ERGEBNISSE

1. Therapeutische Wirkungen von ALG

1.1 Transplantatempfänger

1.1,1 Nierentransplantierte

40 Nierentransplantierten wurde ALG verabreicht. 7 Patienten erhielten ALG über eine kurze Zeit zur Ueberwindung einer bestehenden Abstoßungskrise, in einer Dosierung von 5 - 15 ml täglich i.v. In drei Fällen gaben infektiöse Komplikationen die Indikation zum Einsatz von ALG, z.B. zur Abheilung einer Ureterfistel. Während der ALG-Therapie konnte die Imureldosis erheblich verringert werden. Bei einigen Patienten kam das ALG sogar wiederholt zum Einsatz. Alle

akuten Abstoßungskrisen (vom zellulären Typ) konnten so beherrscht werden. Nicht überwinden konnten wir eine Abstoßungskrise vom chronisch vaskulären Verlauf. Zur Definition der Transplantatkrise siehe H. PICHLMAIER (82). Die entscheidenden Kriterien für Sicherung einer Abstoßungskrise waren: Abnahme der Diurese, Abfall der Na-Konzentration im Urin, Anstieg von Harnstoff und Kreatinin im Serum. Daneben wurden lokale Erscheinungen, wie Oedem, Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit in der Transplantatgegend mitbewertet. Eindeutig gesichert war eine Abstoßungskrise jedoch erst durch den histologischen Befund der Biopsie, die in vielen Fällen durchgeführt wurde. In allen hier besprochenen Fällen war zunächst versucht worden, durch Erhöhung von Imurel und Prednisolon oder durch Bestrahlung die Krise zu durchbrechen, bevor man sich zur Anwendung von ALG entschloß. Während der ALG-Therapie wurde die Cortisondosis niemals erhöht. In einigen Fällen sogar erniedrigt.

30 Patienten bekamen ALG vom Tage der Transplantation an, davon 13 intramuskulär, in der oben geschilderten Dosierung, die übrigen intravenös, zusätzlich zu 200 - 100 mg Imurel und 100 mg Prednisolon. Bei 5 der 13 i.m. behandelten Patienten wurde das ALG wegen Schmerzen bzw. Fieber vorzeitig abgesetzt. Bei den 8 länger als 3 Wochen Behandelten wurden während der Behandlung 1 Abstoßungskrise, sowie 4 Abstoßungskrisen nach der ALG-Therapie beobachtet.

Bei 12 genügend lang i.v. behandelten Nierentransplantierten wurden während der ALG-Therapie in einem Fall, im weiteren Verlauf ebenfalls 4 Abstoßungskrisen beobachtet. (Siehe dazu Tabelle 4).

1.1,2 Herztransplantierte

Bis Ende Mai 1969 wurden 10 Herztransplantierte mit intravenösen Gaben von Münchner ALG behandelt. 8 Patienten erhielten ALG vom Tag der Operation an; zweimal wurde ALG während einer bestehenden Abstoßungskrise verabreicht. In beiden Fällen konnte ohne gleichzeitige Steigerung der Imureldosis die Krise schnell überwunden werden. Ph.B. in Kapstadt konnte wegen einer bestehenden Hepatitis überhaupt kein Imurel erhalten.

Bei einem Patienten (U.O.) kam es zu einer endgültigen Abstoßung, nachdem

Gruppe	Zahl der Patienten	Abstoßungskrisen während ALG-Ther.	Anaphyl. Reakt., Urtikaria	Serum- krankheit
Nierentransplantierte (i.m.behandelt)	8	1	4	1
Nierentransplantierte (i.v.behandelt)	12	1	4	2
Herztransplantierte (i.v. behandelt)	10	Ø	1	2
Lebertransplantierte (i.v. behandelt)	4	1 (?)	Ø	Ø

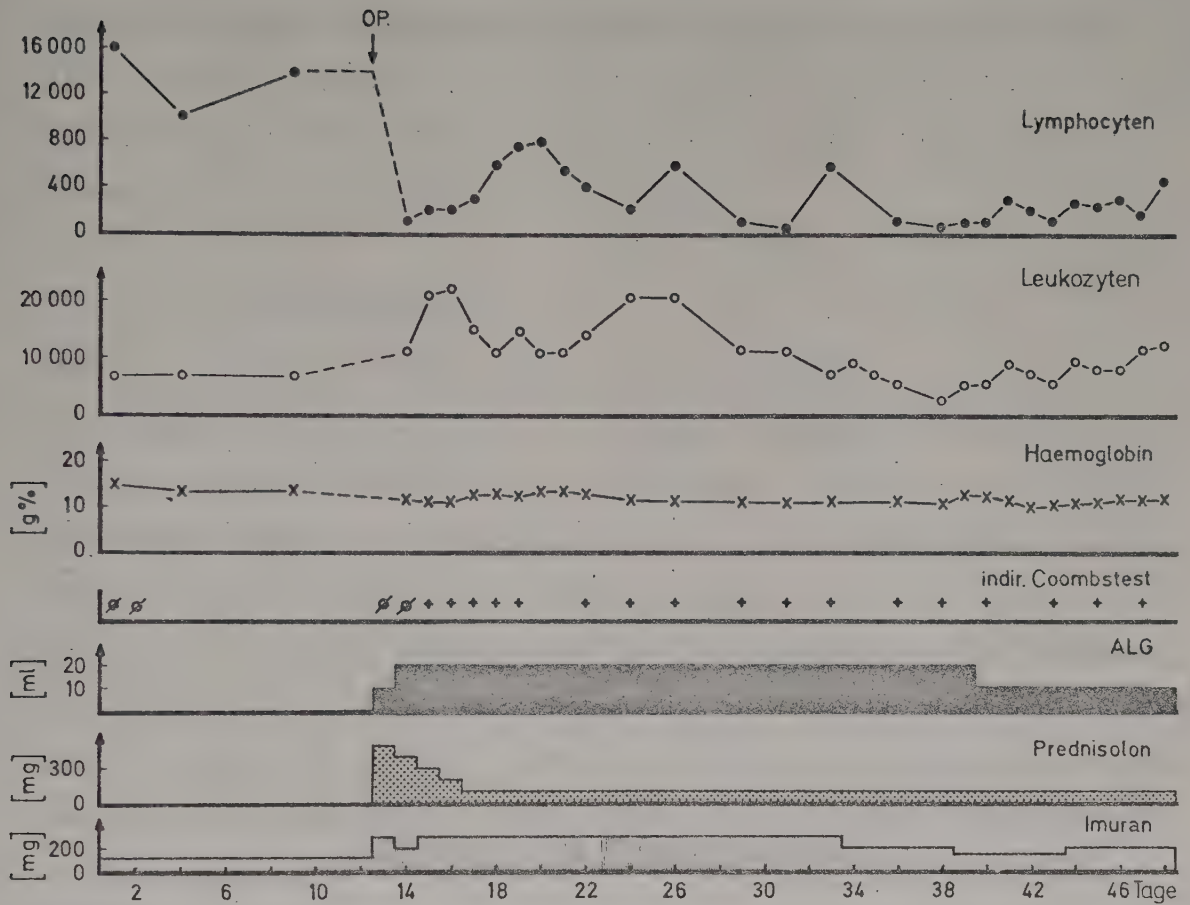


Abb. 2: Therapieschema eines vom Tag der Operation an mit ALG behandelten Herztransplantierten (V.S., Cape Town) mit Darstellung der wesentlichsten Blutbildveränderungen. Dazu die Ergebnisse des indirekten Coombstestes.

vorher mehrere nach Absetzen der ALG-Therapie auftretende Abstoßungskrisen durch rechtzeitigen wiederholten Einsatz von ALG überwunden worden waren. Sonst wurden keine Abstoßungskrisen beobachtet, weder während noch nach ALG-Therapie. (Tabelle 4).

Bild 2) zeigt das übliche Dosierungsschema der Patienten, die vom Tag der Operation an Antilymphocytenglobulin erhielten.

1.1,3 Lebertransplantierte

Vom 24. 9. - 30. 10. 1968 wurde in Cambridge ein Patient vom Tag einer Lebertransplantation an mit 7,5 ml ALG täglich behandelt. Am 28. Tag wurde wegen mangelnden Vorrats kein ALG mehr gegeben. Der Patient war bereits nach Hause entlassen. Da jedoch die Bilirubin- und Transaminasenwerte, die schon während der Zeit der ALG-Therapie langsam angestiegen waren, nun weiter stark anstiegen, wurden am 30. und 31. postoperativen Tag zusätzlich zu 100 mg Imurel je 20 ml ALG verabreicht. Im Folgenden sanken die genannten Werte wieder. Es ist nicht eindeutig festzulegen, ob es sich hier um eine Abstoßungskrise gehandelt hat. Neben diesem Ereignis wurden bei insgesamt 4 Lebertransplantierten im postoperativen Verlauf keine Abstoßungskrisen beobachtet.

1.2 Lymphatische Leukämie

Ueber die Erfahrungen mit der Behandlung von Lymphadenosen durch Antilymphozytenglobulin wird gesondert berichtet (76).

Nachtrag vom 10. 1. 1970:

Bis heute sind 7 Patienten mit transplantierten Herzen verstorben. Die Todesursachen

waren:

- Septischer Hirnembolus (M.P.)
- Sepsis (C.P.)
- Sepsis (W.K.)
- Arteriosklerotische Gefäßveränderungen (Ph.B.)
- Lungenmykosis (E.H.)
- Sepsis (London)
- Abstoßungsreaktion (U.O.)

1.3 Autoimmunopathien

Bei den 11 mit ALG behandelten Autoimmunpatienten zeigte sich in 7 Fällen ein eindeutiger Erfolg, der auch längere Zeit anhielt, in drei Fällen bis heute. In zwei Fällen traten geringe, objektiv schwer zu fassende Besserungen ein. In zwei Fällen zeigte sich keine Veränderung. Zwei Patienten, die eindeutige Besserungen gezeigt hatten, starben kurze Zeit nach der ALG-Behandlung aus anderen Gründen, so der Patient mit der chronischen Hepatitis (Bild 3) und der Pat. A.St. mit Dermatomyositis.

Tabelle 5) zeigt eine Zusammenstellung der Erfahrungen mit ALG bei der Behandlung von Autoimmunopathien.

2. Wirkungen von ALG auf das Blutbild

2.1 Weißes Blutbild

Die Leukozyten fielen unmittelbar nach der ersten ALG-Gabe bei den meisten Patienten ab, stiegen aber rasch wieder auf normale Werte oder drüber an, so daß die Tagesausgangswerte - über die Behandlungszeit verfolgt - recht uncharakteristische Schwankungen zeigten. (Bild 4). Bei den Autoimmunpatienten beobachteten wir in den meisten Fällen zunächst einen leichten Abfall. Die Leukozytenzahlen normalisierten sich aber zwischen dem 4. und 12. Tag, um danach häufig noch einmal abzufallen. Gegen Behandlungsende schwankten die Leukozytenzahlen der Autoimmunpatienten im Normbereich. Nieren- und Herztransplantierte zeigten keinen Leukozytenabfall. Erst in der dritten Woche sanken bei den meisten Nierentransplantierten die Leukozyten langsam ab. Auffällig war die ausgesprochene Leukozytose, die bei vielen Herzpatienten beobachtet wurde.

2.1,1 Lymphozyten

Die Lymphozyten fielen bei fast allen Patienten in den ersten Behandlungstagen stark ab. Die absoluten Tagesausgangswerte lagen im Durchschnitt am 3. Tag

Patient	Alter	Diagnose	verwendetes Serum	Gesamtmenge	Behandlungszeit	Ergebnis	Nebenwirkungen	Behandlung durch:
E.B.	33	Dermato-myositis	ALS	244 ml	17 Tage	Remission	Fieber, Urtikaria, Anaphylaxie	Trepel, Begemann
A.St.	44	Dermato-myositis	ALG und ALS	365 ml	38 Tage	Remission	Fieber, Urtikaria	Trepel, Begemann
B.H.	68	Arteriitis temporalis	ALG	202 ml	32 Tage	Verdickung und Kopfschmerzen verschwinden	Fieber	Trepel, Begemann
G.St.	40	Myasthenia gravis	ALS	554 ml	22 Tage	Reduzierung der Mestinon-dosis von 120 auf 60	Fieber, Urtikaria	Frick, Simon
E.H.	40	P c P	ALS	100 ml	90 Tage	geringe Besserung	keine	Delbarre
L.M.	22	Dermato-myositis	ALG	92 ml	19 Tage	-----	Fieber	Rasner

Patient	Alter	Diagnose	verwendetes Serum	Gesamtmenge	Behandlungszeit	Ergebnis	Nebenwirkungen	Behandlung durch:
L.H.	53	chronische aggressive Hepatitis	ALG	64 ml	14 Tage	Transaminasen fallen ab	Fieber, Gerinnungsstörungen	Fink, Begemann
M.R.	23	Multiple Sklerose	ALG	330 ml	21 Tage	signifikante Besserung	Fieber	Frick, Angstwurm
D.K.	13	Sympathische Ophthalmie	ALG	220 ml	21 Tage	Rückkehr der Sehfähigkeit	Fieber, Urtikaria	Fuchs
E.N.	18	Dermatomyositis	ALG	160 ml	11 Tage	-----	Urtikaria	Rasner
H.K.	42	Multiple Sklerose	ALG	190 ml	13 Tage	fragliche leichte Besserung	Urtikaria, Serumnephritis, Fieber	Frick, Müller

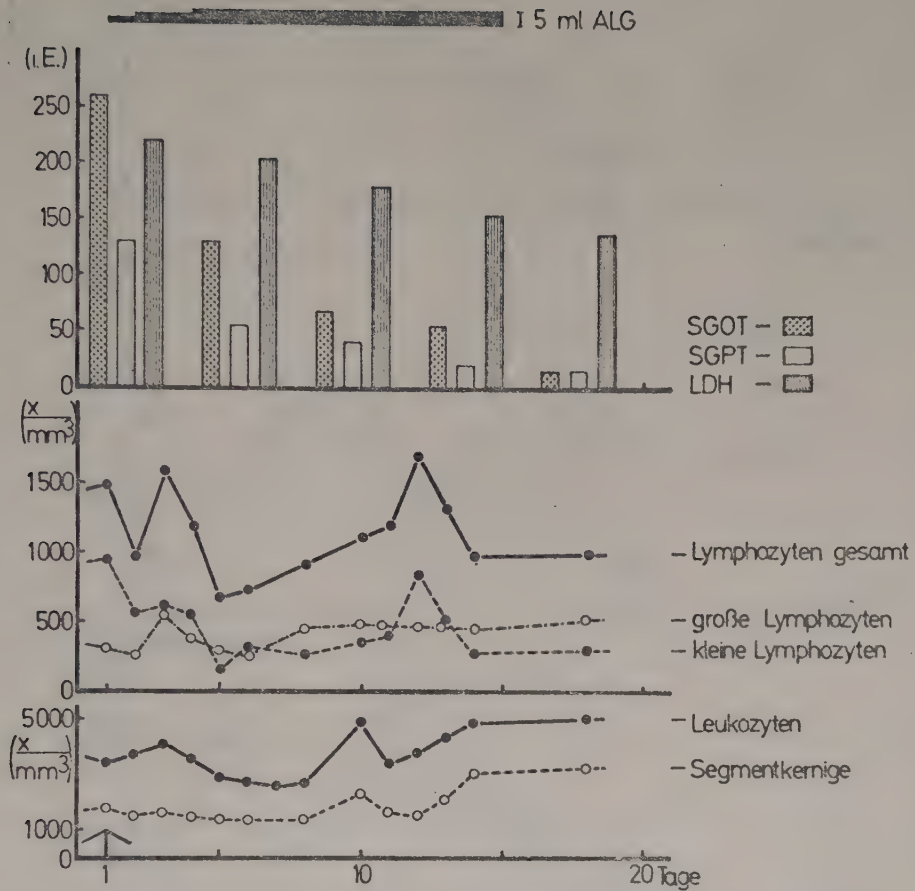


Abb. 3: Effekt von ALG bei chronischer aggressiver Hepatitis (L.H.) auf die Serumenzymkonzentrationen. Daneben sind die wesentlichsten Blutbildveränderungen dargestellt.

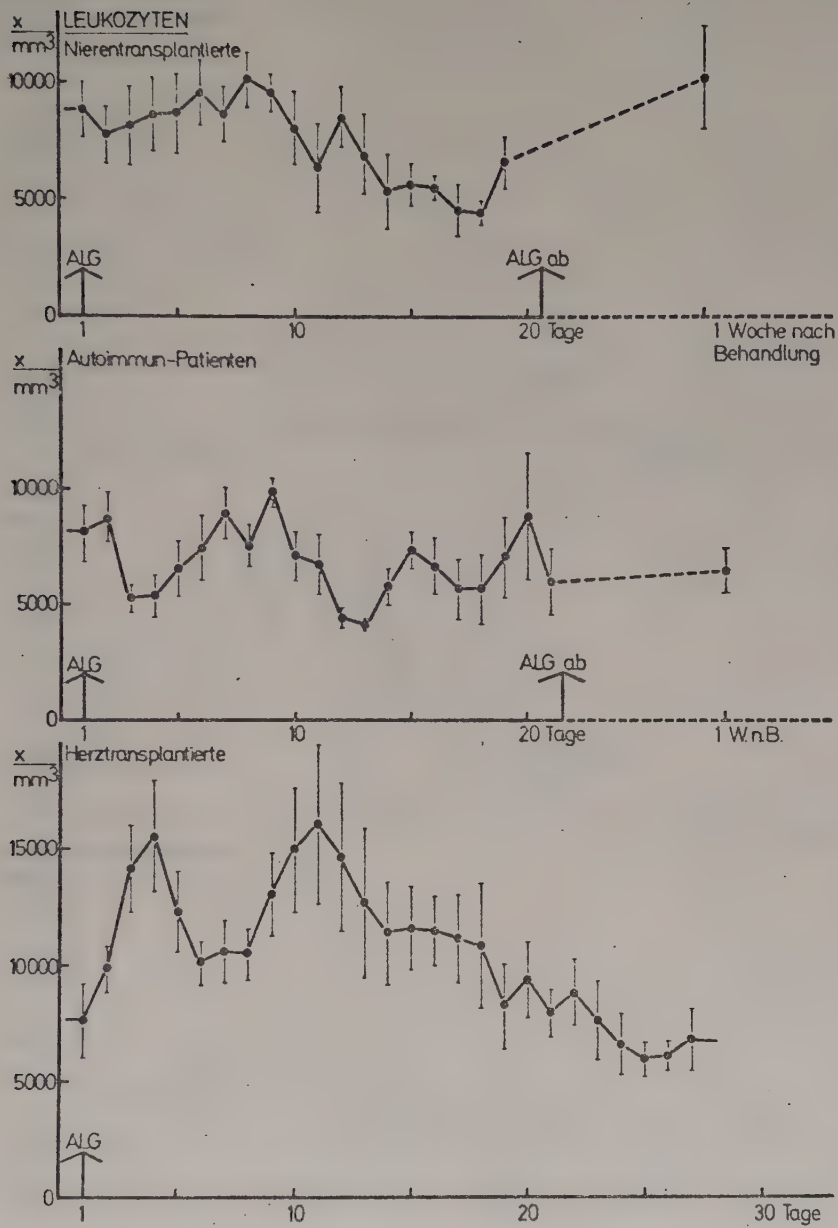


Abb. 4: Verhalten der Leukozyten während intravenös durchgeführter ALG-Therapie. Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der absoluten Tagesausgangswerte bei Nierentransplantierten ($n = 10$), Autoimmunpatienten ($n = 9$) und Herztransplantierten ($n = 7$).

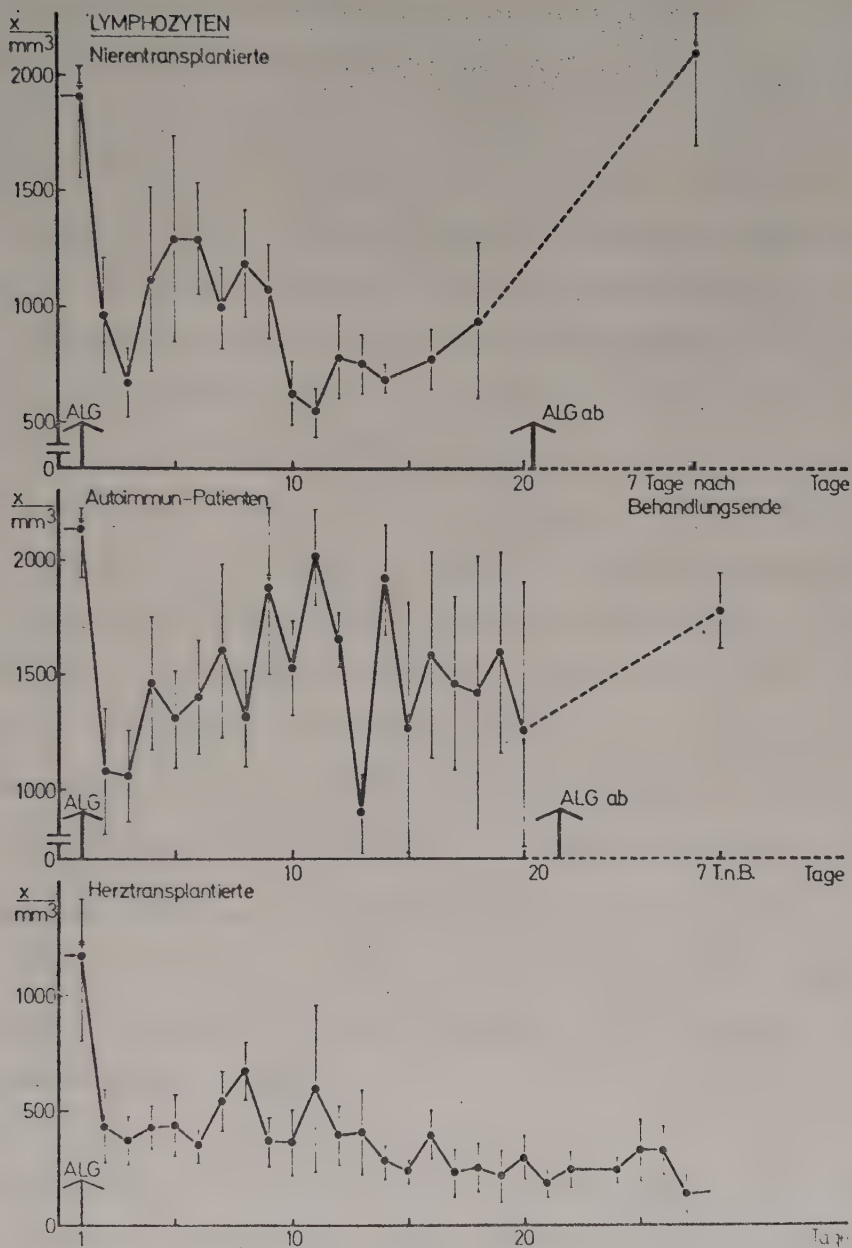


Abb. 5: Verhalten der Lymphozyten während intravenös durchgeführter ALG-Therapie. Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der absoluten Tagesausgangswerte bei Nierentransplantierten ($n = 8$), Autoimmunpatienten ($n = 9$) und Herztransplantierten ($n = 6$).

in der Größenordnung von 1000 bei den Autoimmunpatienten, von 700 bei den Nierentransplantierten und von 400 pro mm³ bei den Herztransplantierten. Bei manchen Autoimmunpatienten zeigte sich überhaupt kein Abfall der Tagesausgangswerte. Trotz hoher Dosen ALG kam es in diesen Fällen sogar zu einem Lymphozytenanstieg. In der Mehrzahl der Fälle hielt jedoch eine Lymphopenie 4 - 6 Tage an. Zwischen 5. und 11. Tag wurde wiederholt ein deutlicher, oft über den Ausgangswert überschießender Lymphozytenanstieg beobachtet, der bei manchen Patienten geradezu als "Lymphozytenpeak" bezeichnet werden konnte. Dieser Peak trat unabhängig von Dosierungsänderungen von Immunsuppressiva oder Abstoßungskrisen auf und verschwand ziemlich rasch innerhalb der darauffolgenden Tage (Bild 6). In der Zeit vom 12. bis 20. Tag beobachteten wir bei den Transplantatempfängern eine unter die Norm erniedrigte Lymphozytenzahl, die sich erst nach Absetzen des ALG wieder normalisierte. Besonders ausgeprägt war die Lymphopenie der Herztransplantierten, die sich oft in relativen Lymphozytenzahlen von 1 bis 2 % der Leukozyten bewegte. In einigen Fällen konnte unter 200 ausgezählten Zellen nur 1 Lymphozyt gefunden werden.

Die Lymphozytenzahlen der Autoimmunpatienten zeigten nach einem erneuten deutlichen Abfall in der Zeit zwischen dem 12. und 14. Tag unregelmäßige Schwankungen, allerdings unter dem Ausgangswert, der sich eine Woche nach Behandlungsende wieder einstellte.

Wenn sich auch nicht bei allen Patienten eine dauerhafte, klare Lymphopenie einstellte, so fielen doch nach der ersten ALG-Gabe die Lymphozyten generell auf mindestens 50 % des Ausgangswertes ab. Die Lymphozytenzahl erreichte ihr Minimum in der Zeit von 1 Stunde bis drei Stunden nach Infusionsende. Bis zum Beginn der 2. Infusion war wieder ein Anstieg zu verzeichnen, dem nach Ende der 2. Infusion ein erneuter Abfall folgte. Im großen und ganzen verhielten sich die menschlichen Lymphozyten nach ALG-Gabe ähnlich wie von PICHLMAYR am Hund beschrieben (83, 86). Dieses unmittelbare Antwortverhalten der Lymphozyten auf die ALG-Infusion konnte jedoch nur bei den Patienten über die ganze Behand-

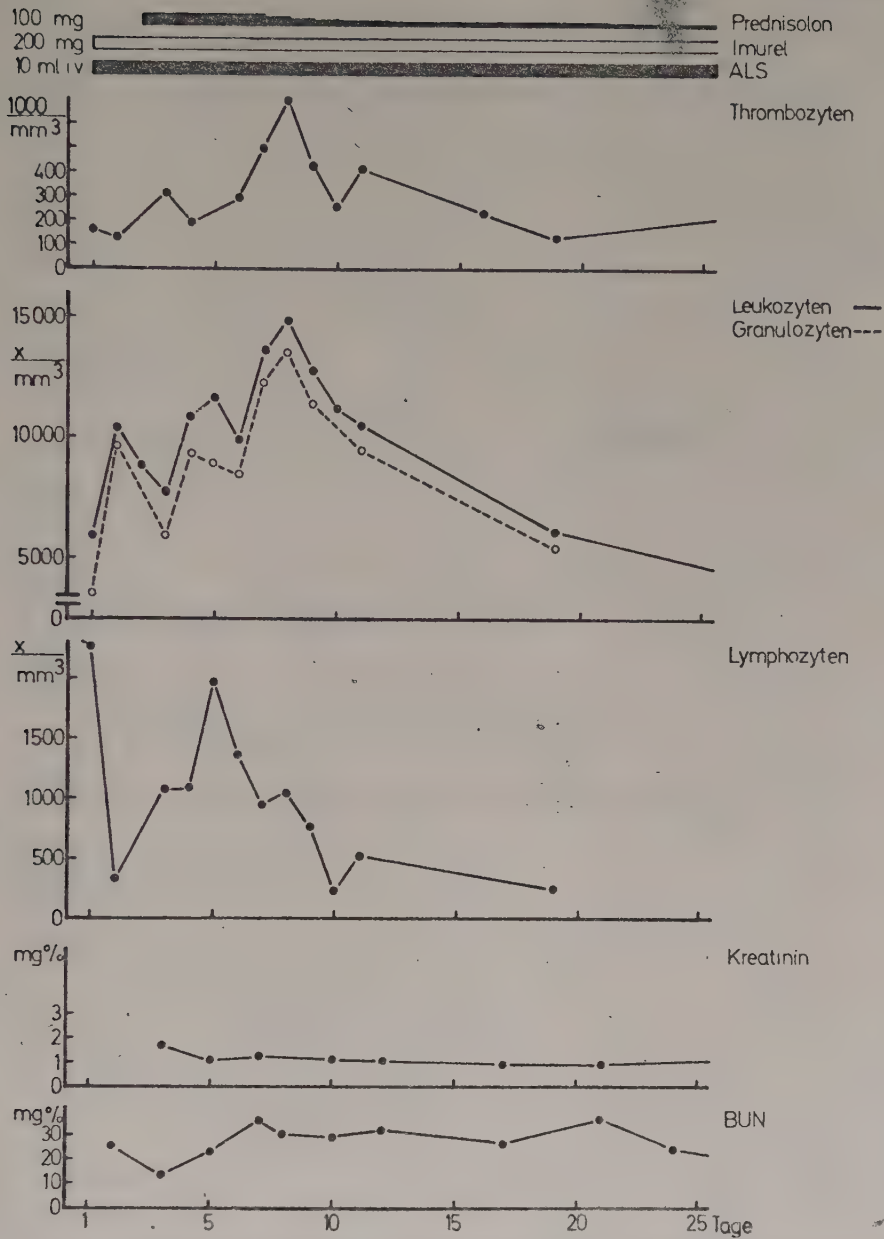


Abb. 6: Therapieschema, Blutbildveränderungen und Verhalten von Serumharnstoff und -Kreatinin bei einer Patientin (J.V., behandelnder Arzt H. Pichlmaier), die vom Tag der Nierentransplantation an intravenöse Gaben von ALG erhielt.

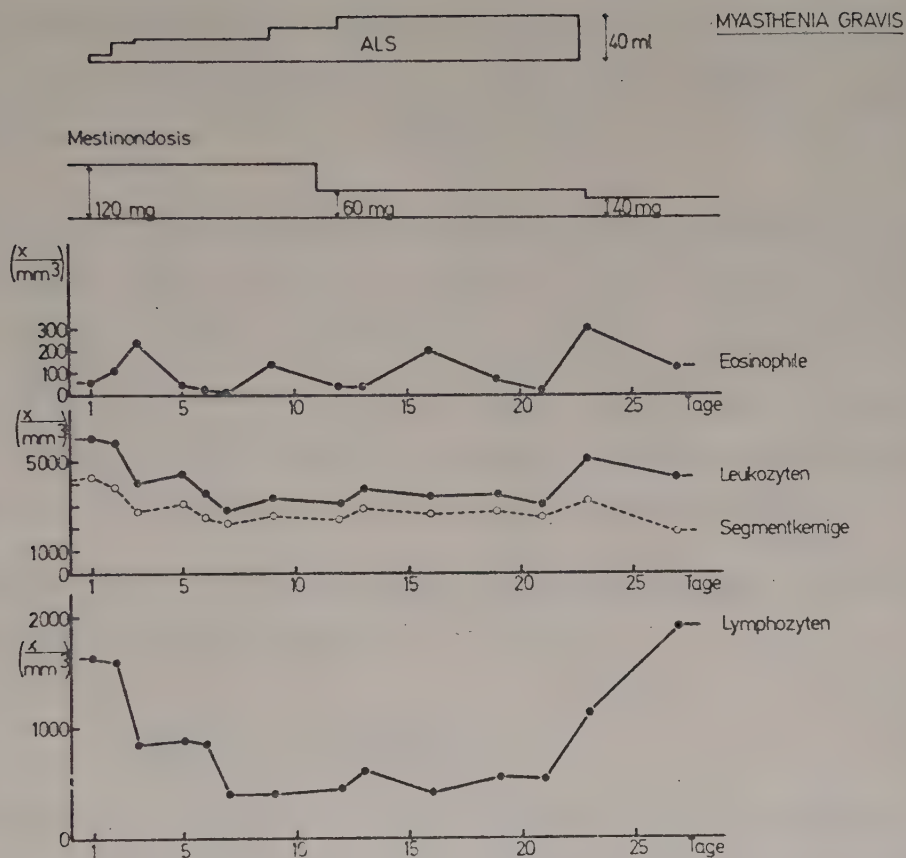


Abb. 7: Blutbildveränderungen unter ALS-Therapie bei einer Patientin mit Myasthenia gravis (G.St., behandelnde Aerzte Frick, Simon). Auffällig ist die über die Behandlungszeit anhaltende konstante Lymphopenie.

lungszeit beobachtet werden, bei denen sich eine konstante Lymphopenie eingestellt hatte (dazu Bild 7). Die Lymphozyten der Patienten, bei denen ein oben geschilderter "Peak" auftrat, fielen zum Zeitpunkt dieses Peaks, also meist zwischen 5. und 11. Tag nicht nur nicht ab, sondern stiegen sogar in einigen Fällen unmittelbar nach der Infusion weit über den Wert vor der Infusion hinaus an. Der sonst beobachtete Abfall in der Zeit von 1 - 3 Stunden nach Infusion verwandelte sich hier in einen Anstieg (Bild 8).

Bei einigen Patienten, besonders bei der Gruppe der Nierentransplantierten, wurden die Lymphozyten genauer in große, mittlere und kleine Lymphozyten differenziert. Bei dieser Unter differenzierung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen kleinen und mittleren Lymphozyten. Die Schwankungen dieser beiden Gruppen verliefen ziemlich parallel. Die großen Lymphozyten zeigten dagegen nach ALG-Gabe keine wesentlichen Änderungen (Bild 9).

Keine signifikanten Unterschiede ergab die Differenzierung in basophile und hellplasmatische Lymphozyten (30, 115, 116, 120).

2.1,2 Neutrophile Granulozyten

Die Granulozyten zeigten die typischen Veränderungen einer leichten Linksverschiebung mit dem vermehrten Auftreten von Stabkernigen und jugendlichen Formen im peripheren Blut. Diese Linksverschiebung hielt mit Schwankungen über die Dauer der Behandlungszeit hin an. Besonders auffällig war die Linksverschiebung, die bei manchen Herzpatienten beobachtet wurde. Hier erreichten die Stabkernigen mitunter Einzelwerte bis zu maximal 3500 pro mm³, was Relativwerten von 25 % der Leukozyten entsprach.

2.1,3 Eosinophile Granulozyten

Im Gegensatz zu Patienten, die nur Imurel und Prednisolon erhielten (79, 80, 81), sowie den Herzpatienten, die extrem hohe Dosen Cortison empfangen, zeigten mit ALG behandelte Nierentransplantierte und Autoimmunpatienten keine Eosinopenie. Vereinzelt wurden sogar ausgesprochene Eosinophilien beobachtet, die nicht immer in Verbindung mit allergischen Reaktionen zu bringen waren.

Auffällig war die Eosinophilie eines Lebertransplantierten, bei dem am 4. Be-

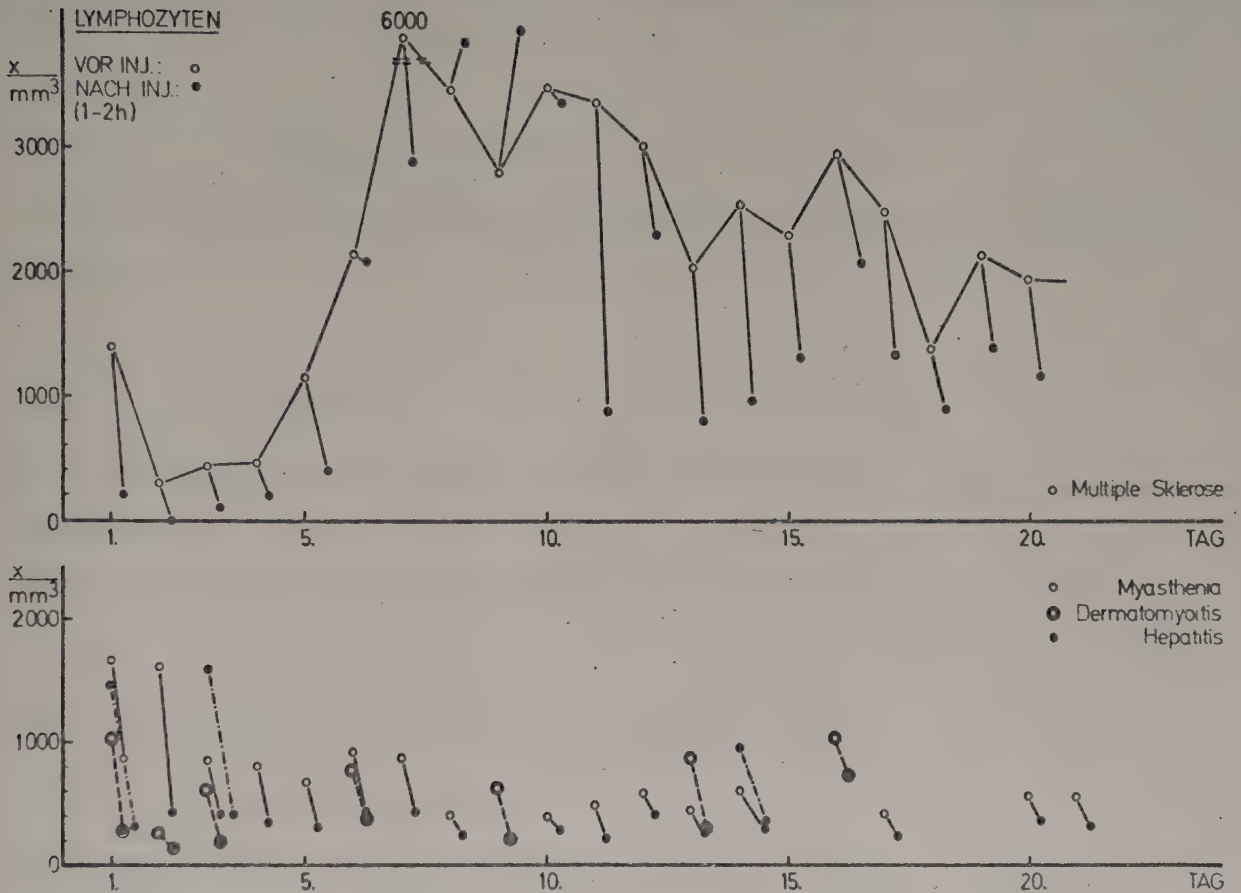


Abb. 8: Verhalten der absoluten Lymphozytenzahlen vor und nach der täglichen ersten ALG-Infusion bei 4 Patienten, über 20 Tage Behandlung hin beobachtet. Leere Kreise = Lymphozytenwerte vor der Infusion. Ausgefüllte Kreise = Niedrigste Lymphozytenwerte, die 1 - 3 Stunden nach Infusionsende gezählt werden konnten.

handlungstag ohne erkennbare Ursache Eosinophilenzahlen von über $1000 / \text{mm}^3$ bei Gesamtleukozyten von $3000 \text{ pro } \text{mm}^3$ beobachtet wurden. Die Veränderungen der Eosinophilen zeigt Abbildung 10.

2.1,4 Basophile Granulozyten

Auffällige Veränderungen im Auftreten von basophilen Granulozyten wurden nicht beobachtet.

2.1,5 Monozyten

Die Monozyten zeigten bei allen Gruppen uncharakteristische Schwankungen im Normbereich.

Ueber das Auftreten monozytoider Formen wird unter 2.1,6 berichtet werden.

2.1,6 Sonstige Veränderungen im weißen Blutbild

2.1,6,1 Monozytoide Formen

Bei einigen Patienten, besonders bei Patienten aus der Gruppe der Autoimmuno-
pathien, wurde wiederholt vom 3. bis 5. Behandlungstag an das Auftreten morpho-
logisch veränderter Lymphozyten beobachtet. Es handelte sich um "monozytoide"
Formen mit großem, wabigen Kern und reichlich basophilen Granula, in der Größen-
ordnung mittlerer bis großer Lymphozyten. Sie betrugen, als eigene Klasse differen-
ziert, bis zu 10 % der Leukozyten und traten besonders zu Zeiten eines hohen
Lymphozytenspiegels auf. In unserer obigen Statistik wurden sie als Lymphozyten
gezählt.

2.1,6,2 Plasmazellen

In Zusammenhang mit allergischen Reaktionen wurden bei einigen Patienten Plasma-
zellen im peripheren Blut beobachtet, die in einem Fall bis zu $1000 \text{ pro } \text{mm}^3$ be-
trugen (117). Eine eindeutige zeitliche Beziehung zwischen Allergiereaktion und
Plasmazellzahl ließ sich jedoch nicht herstellen.

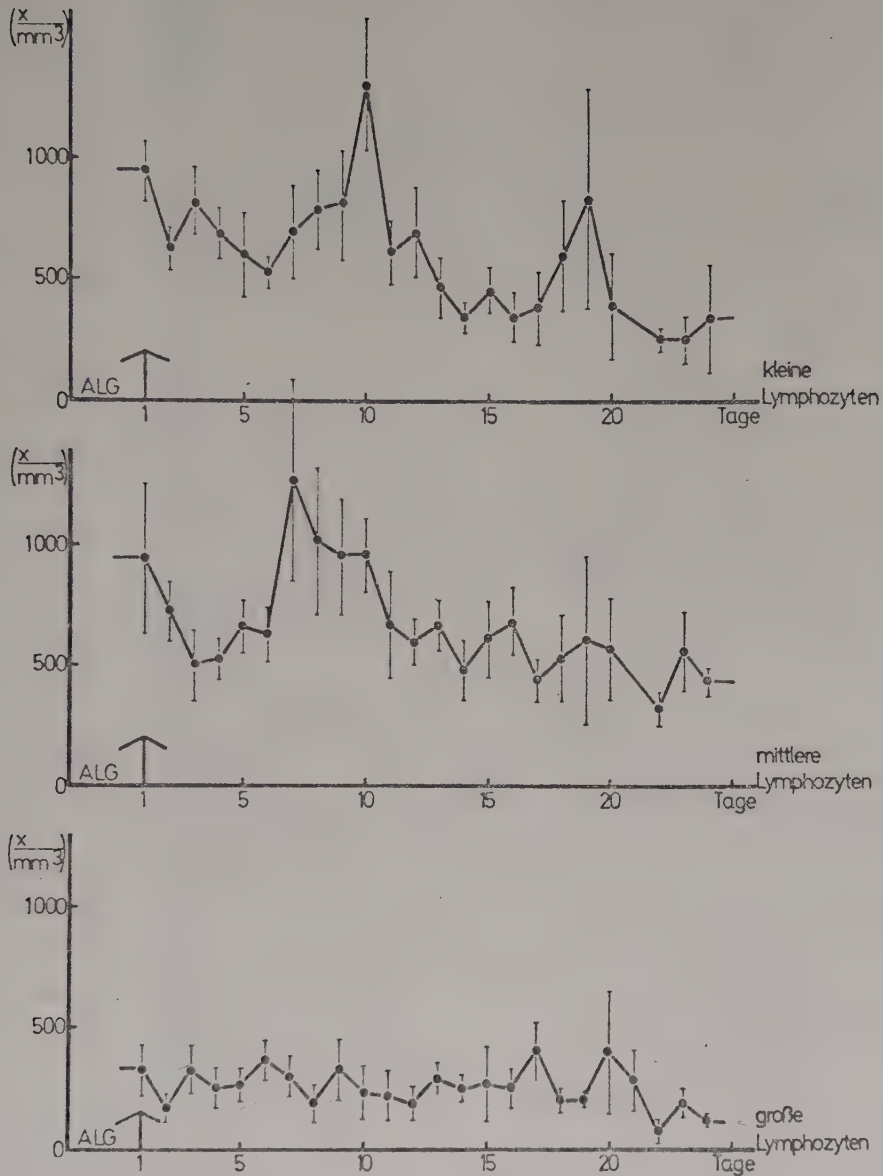


Abb. 9: Verhalten von großen, mittleren und kleinen Lymphozyten während ALG-Therapie. Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der absoluten Tagesausgangswerte bei 9 Nierentransplantierten.

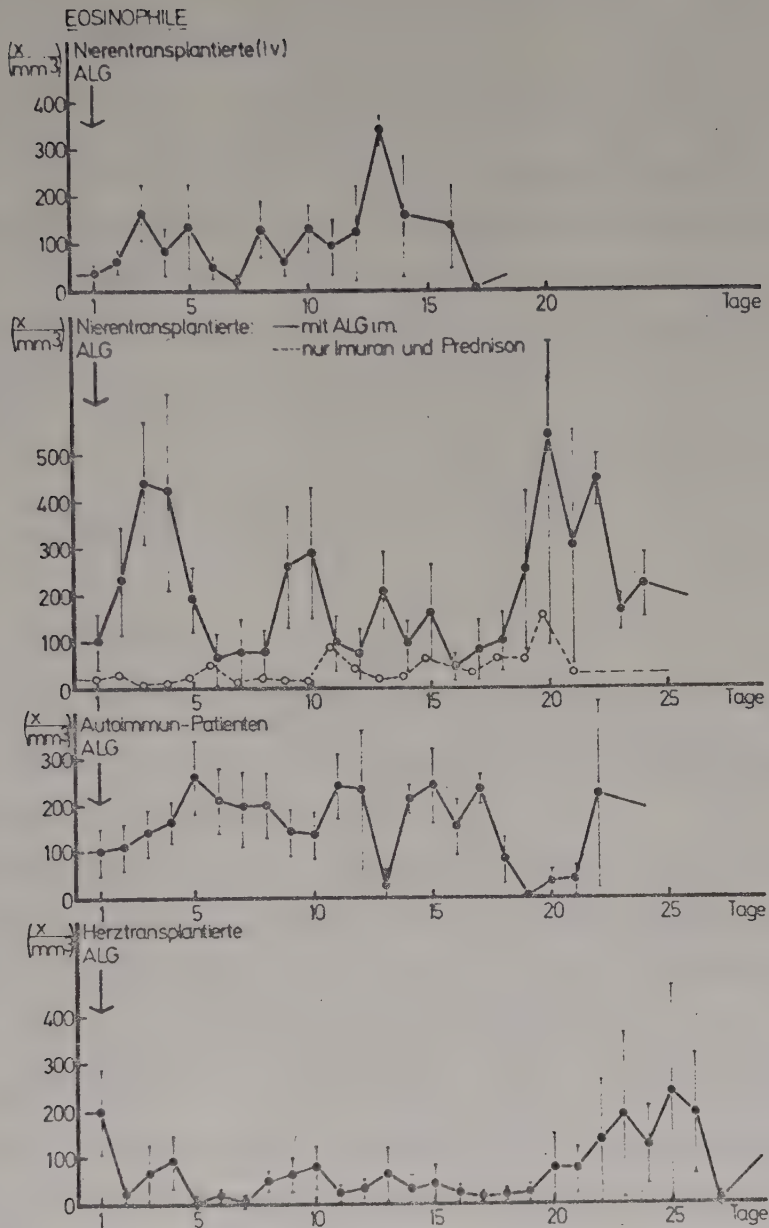


Abb. 10: Verhalten der Eosinophilen Granulozyten während ALG-Therapie. Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der absoluten Tagesausgangswerte von intravenös behandelten Nierentransplantierten ($n = 8$), intramuskulär behandelten Nierentransplantierten ($n = 9$), Autoimmunpatienten ($n = 9$) und Herzpatienten ($n = 6$). Daneben sind zum Vergleich die arithmetischen Mittelwerte der morgendlichen Eosinophilenzahlen von Nierentransplantierten dargestellt, die nur Imurel und Prednisolon als Immunsuppressiva erhielten.

2.1,6,3 Toxische Granula

Bei vielen Patienten traten 3 - 7 Tage nach Behandlungsbeginn toxische Granulationen in den weißen Blutkörperchen auf. Diese Granula zeigten sich während der ganzen Behandlungszeit immer wieder. Sie verschwanden bei den Autoimmunpatienten 7 - 14 Tage nach Behandlungsende, während sie bei Transplantatempfängern unter andauernder Immureltherapie auch nach Absetzen des ALG weiterhin beobachtet wurden.

2.2 Rotes Blutbild

2.2,1 Hämoglobin

Unter der ALG-Therapie stellte sich bei mehreren Patienten eine leicht erniedrigte Hb-Konzentration ein. Bei normalen Ausgangswerten blieben jedoch auch die erniedrigten Werte im Normbereich.

Bei den Nierentransplantierten, deren Hämoglobinausgangswerte extrem niedrig lagen (ca. 7 - 8 g %) wurde die Normalisierung des Hb-Spiegels durch ALG nicht gehemmt. Die Patienten erreichten genauso schnell normale Hb-Werte wie die ohne ALG therapierten Patienten. Bei einem durchschnittlichen Ausgangswert von 8 g % betrug die Hb-Konzentration 20 Tage nach Behandlungsbeginn durchschnittlich 9,5 g %, um dann weiter anzusteigen. Die Nierentransplantierten erhielten sämtlich 1 - 2 Transfusionen von 250 - 500 ml gewaschenen Erythrozyten im postoperativen Verlauf.

Die Herztransplantierten zeigten zunächst leichte Abfälle der Hämoglobinkonzentration, die sich aber noch unter ALG-Therapie schnell normalisierten. Dazu Bild 11.

2.2,2 Erythrozyten

Soweit Erythrozytenzahlen bestimmt wurden, verhielten sie sich wie die Hämoglobinkonzentrationen. Verschiebungen im HbE traten demnach nicht auf.

Häufig wurde eine mäßige Anisozytose und Poikilozytose beobachtet. Gelegent-

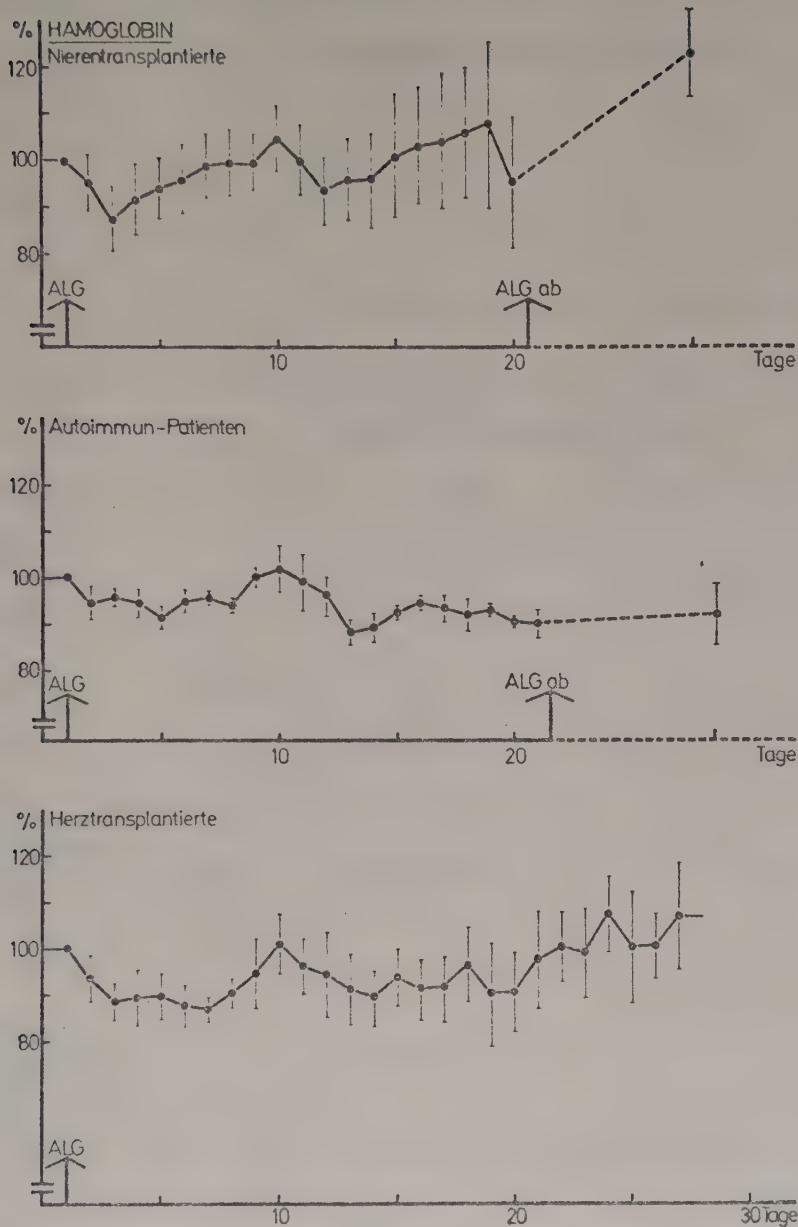


Abb. 11: Verhalten der Hämoglobinkonzentrationen unter ALG-Therapie. Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der auf den Ausgangswert = 100 % bezogenen Relativwerte von Nierentransplantierten ($n = 9$), Autoimmunpatienten ($n = 6$) und Herztransplantierten ($n = 7$).

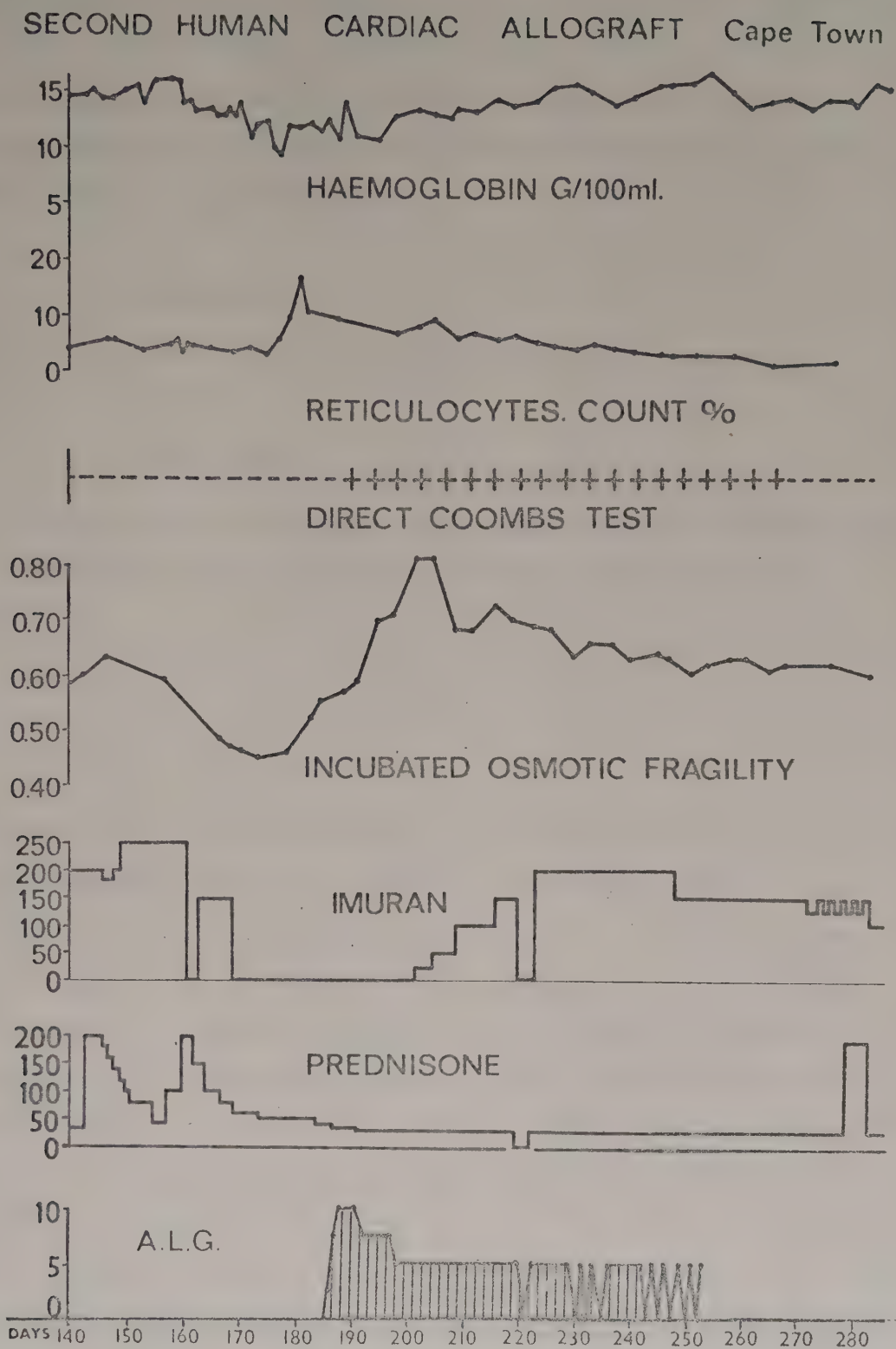


Abb. 12:

Therapieschema der Behandlung einer Abstoßungskrise bei einem Herztransplantierten mit ALG (Ph.B., Cape Town), ohne Imurelgaben oder Cortisondosiserhöhung. Dazu sind das Verhalten der Hb-Konzentration, der Retikulozyten, der osmotischen Resistenz und die Ergebnisse des direkten Coombstestes aufgetragen. Mit freundlicher Genehmigung von C.M. Botha.

lich zeigten sich Normoblastenanhäufungen im peripheren Blut. Bei einem Patienten zeigte sich eine Abnahme der osmotischen Resistenz (Bild 12). Diese Kontrolle wurde sonst nicht durchgeführt.

2.2,3 Hämatokrit

Der Hämatokrit zeigte während der ALG-Behandlung keine Veränderungen.

2.2,4 Retikulozyten

Die Retikulozyten zeigten uncharakteristische Schwankungen: In einigen Fällen konnten Vermehrungen beobachtet werden, in einigen Fällen fielen sie ab (Bild 12).

2.3 Thrombozyten

Während sich bei ca. 30 % der Patienten im Laufe der ALG-Behandlung nur geringfügige Veränderungen der Thrombozytenzahlen zeigten, sanken bei der Mehrzahl der Patienten die Thrombozytenwerte ab. (Bild 13). Sie erreichten zwischen 2. und 12. Tag ihr Minimum. Mit Ausgangswerten von um 200 000 pro mm^3 beginnend, betrugen die Thrombozyten im Minimum in seltenen Fällen 30 - 40 000 pro mm^3 . Sanken die Thrombozyten unter 30 000, wurde die ALG-Dosis verringert auf 5 ml täglich, bzw. eine ALG-Infusion entfiel. Diese Maßnahme führte regelmäßig zu einem deutlichen Wiederanstieg, den auch eine erneute, in der ursprünglichen Dosis weitergeführte Behandlung nicht nennenswert beeinträchtigte. In nur drei Fällen erholten sich die Thrombozyten so langsam, daß die ALG-Behandlung mehrmals eingeschränkt, bzw. schließlich ganz abgebrochen werden mußte. Im letzteren Fall war allerdings ein ALG mit einem antithrombozytären Titer von 1 : 128 appliziert worden, das daraufhin nicht mehr zur Anwendung kam. Bei allen übrigen Patienten stiegen die Thrombozyten sofort deutlich wieder an, manchmal sogar weit über den Ausgangswert hinaus, so daß sie sich noch vor Ende der ALG-Therapie weitgehend normalisiert hatten. Die niedrigsten Tagesdurchschnittswerte bewegten sich um 90 000 pro mm^3 . Bei

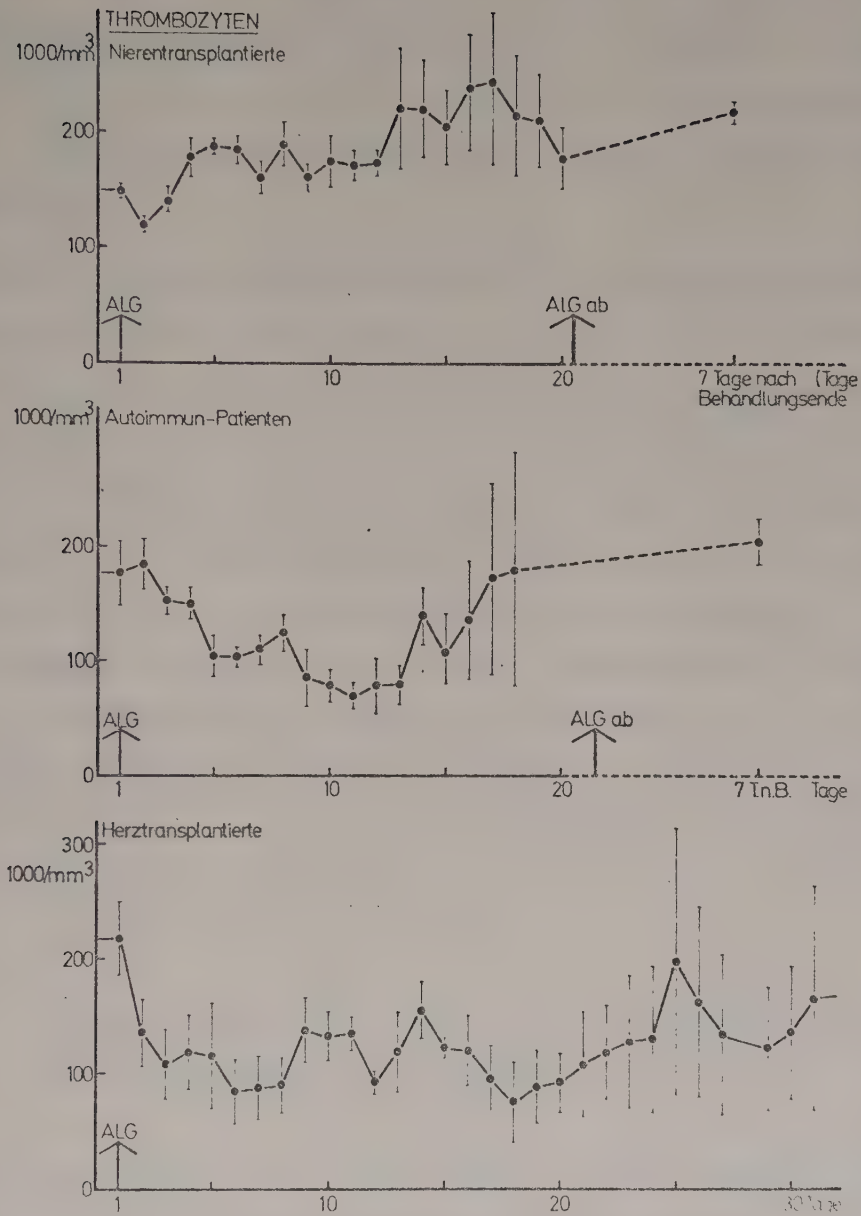


Abb. 13: Verhalten der Thrombozyten unter ALG-Therapie. Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der absoluten Tagesausgangswerte von Nierentransplantierten ($n = 7$), Autoimmunpatienten ($n = 8$) und Herztransplantierten ($n = 6$).

insgesamt 9 Patienten wurden Thrombozytenwerte unter $50\,000/\text{mm}^3$ gezählt. Zwei dieser Patienten hatten allerdings bereits erniedrigte Ausgangswerte von nur 40 000 gezeigt. In einem einzigen Fall kam es im Gefolge einer Thrombopenie zu klinischen Erscheinungen. Dieser Fall der chronischen aggressiven Hepatitis, bei dem extreme Gerinnungsstörungen auftraten, soll unter 3.2,3 besprochen werden.

Aus dem Rahmen des bisher Gesagten fällt die Gruppe der Nierentransplantierten, die erstens stark erniedrigte Ausgangswerte zeigten, und zweitens Transfusionen erhielten. Hier wurde während der ALG-Therapie ein Anstieg der Thrombozyten beobachtet.

Ein ähnliches Verhalten wie die der Autoimmunpatienten zeigten dagegen die Thrombozyten der Nierentransplantierten, die ALG zur Ueberwindung einer Abstoßungskrise, also nicht vom Tag der Transplantation an erhielten.

Die Tagesverlaufskurven der Thrombozyten, d.h. die Werte von 1 Stunde, 2 Stunden und 6 Stunden nach der Infusion, zeigten große Streuungen. Auffällig war bei einigen Patienten ein besonders ausgeprägter, überschießender Wiederanstieg der Thrombozyten 1 - 6 Stunden nach der Infusion in der Zeit vom 12. bis 18. Behandlungstag.

2.4 Besonderheiten der Blutbildveränderungen nach intramuskulärer ALG-Gabe

13 Nierentransplantierte wurden längere Zeit mit ALG intramuskulär behandelt. Ein Vergleich mit den intravenös behandelten Patienten ergibt:

Bei i.m. Verabreichung sah man häufig eine Leukozytose, mit Durchschnittswerten von $22\,000/\text{mm}^3$ und Einzelwerten von maximal $40\,000/\text{mm}^3$. Erst nach drei- bis vierwöchiger Behandlung sanken die Leukozyten wieder auf normale Werte ab. (Bild 14).

Eine Lymphopenie stellte sich, wenn überhaupt, viel später als bei intravenöser Verabreichung ein. Erst am 21. Tag fanden wir einen Durchschnittswert von ca. $800/\text{mm}^3$. Nur mit Imurel und Prednisolon behandelte Patienten zeigten sofort eine deutliche Lymphopenie, die im Verlauf konstanter und ausge-

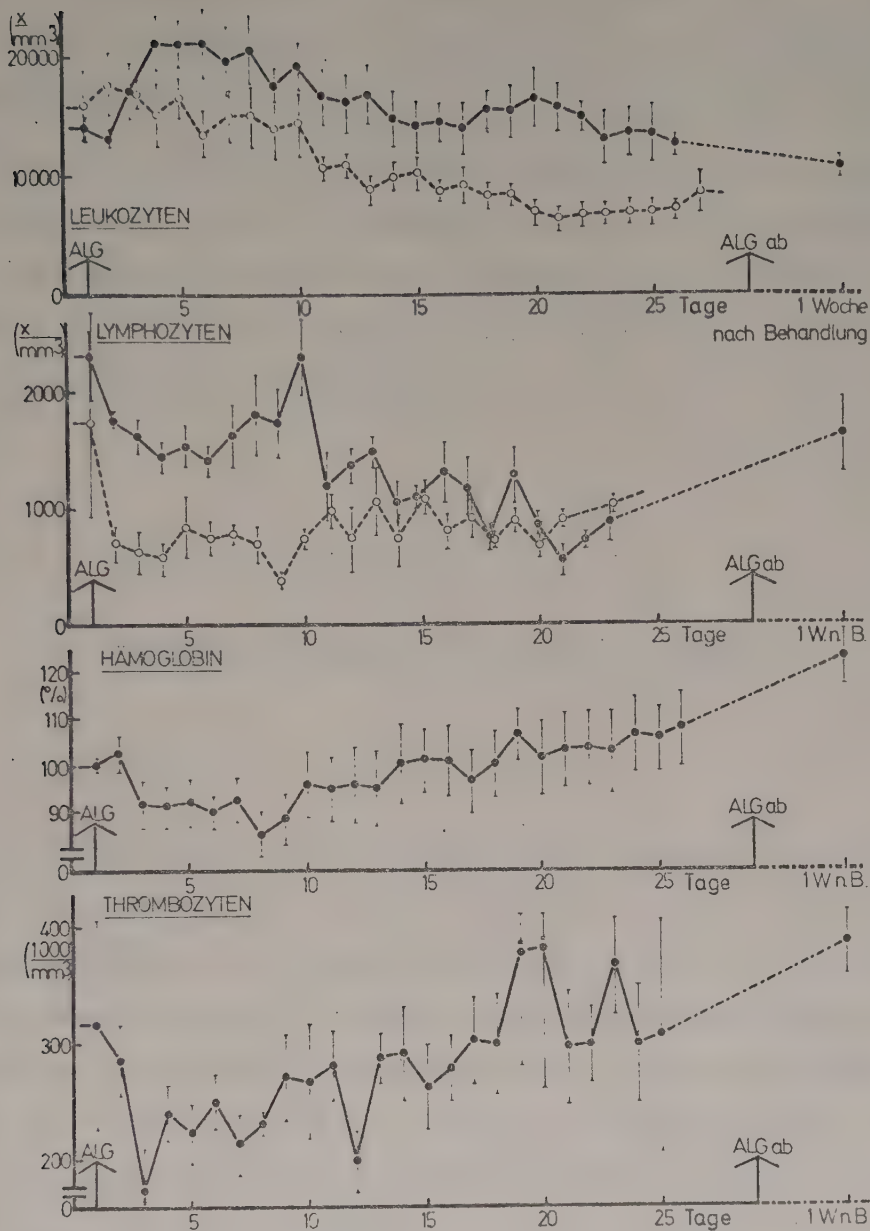


Abb. 14: Verhalten von Leukozyten, Lymphozyten, Hämoglobinkonzentration und Thrombozyten während intramuskulär durchgeführter ALG-Therapie. Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der Tagesausgangswerte von 9 Nierentransplantierten, ferner zum Vergleich die Mittelwerte und Standardabweichungen der absoluten Leukozyten- und Lymphozytenzahlen von Nierentransplantierten, die kein ALG erhielten.

—●— Patienten, mit ALG i.m. behandelt (n = 9)
 ---○--- Patienten, nur mit Imurel und Prednisolon behandelt
 (Leukozyten: n = 10)
 (Lymphozyten: n = 6)

prägender war als die Lymphopenie der intravenös mit ALG behandelten Patienten. Außerdem beobachteten wir wiederholt starke Eosinophilien mit Durchschnittswerten von $500 / \text{mm}^3$ und Einzelwerten bis 1200. Diese Eosinophilien traten deutlicher in Erscheinung als die der i.v. behandelten Patienten. Die Eosinophilenanstiege bei i.v. behandelten Patienten traten unabhängig von irgendwelchen manifesten allergischen Reaktionen auf. Hämoglobin und Thrombozyten verhielten sich ähnlich wie unter intravenöser Applikation.

3. Toxizität von ALG

Nebenwirkungen auf innere Organe

3.1 Niere

Während der Behandlungszeit wurde bei allen Patienten täglich ein kompletter Urinstatus durchgeführt, ferner wurden zweimal wöchentlich Serumharnstoff und -Kreatinin kontrolliert. In einigen Fällen wurde die Kreatinin-Clearance untersucht. Besonders gründliche Nierenfunktionsprüfungen wurden natürlich bei Nierentransplantierten durchgeführt. Es bereitet jedoch große Schwierigkeiten, hieraus Aussagen über Nebenwirkungen von ALG auf die Niere abzuleiten. Sofern es möglich war, wurde nach Behandlungsende eine Nierenbiopsie vorgenommen. Bei Autoimmun- und Herztransplantierten zeigten Serumharnstoff und -Kreatinin, sowie die Elektrolyte im Blut und Urin keine Veränderungen. Vereinzelt wurde das Auftreten von Eiweißspuren im Urin während der ALG-Behandlung beobachtet.

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse von 15 bei Nierentransplantierten durchgeführten Nierenbiopsien. Wir danken Herrn Prof. Dr. Bohle vom Path. Institut der Universität Tübingen für die Anfertigung und Auswertung der Histologie, sowie Frau Dr. Burger für die Zusammenstellung.

Zweimal kam es zu klinisch manifesten Auftreten einer Serumnephritis, einmal bei einem Patienten mit Multipler Sklerose, einmal bei einer Herztransplantierten. Der Patient mit Multipler Sklerose litt allerdings schon seit Jahren vor der Be-

Tabelle 6. Histologische Nierenveränderungen bei Nierentransplantierten nach ALG-Gabe

Patient	Therapiedauer	Zeitpunkt der Biopsie nach Therapiebeginn	Verwendetes ALG	Befund
K.K.	3 Monate	10 Monate	gegen Lymphozyten aus dem Ductus Thor.	o.B.
H.P.	29 Tage	14 Monate	" "	o.B.
M.R.	3 Tage	1 Monat	" "	o.B.
L.A.	21 Tage i.m. 10 Tage i.v.	2 Monate	" "	o.B.
H.B.	2 Monate	4 Monate	" "	o.B.
A.K.	6 Wochen	3 Wochen	" "	o.B.
A.B.	19 Tage	6 Monate	" "	o.B.
A.M.	6 Tage	10 Monate	" "	o.B.
G.W.	5 Tage	3 Monate	" "	o.B.
M.D.	10 Tage	4 Monate	gegen Lymphozyten aus dem Ductus Thor. + Freund'sches Adj.	o.B.
M.M.	1 Monat	4 Monate	" "	o.B.
A.G.	1 Monat	4 Monate	" "	o.B.
E.R.	1 Monat	4 Monate	" "	o.B.
H.R.	14 Tage	2 Monate	gegen Thymozyten	proliferative, intrakapilläre Glomerulo- nephritis
W.J.	12 Tage	2 Monate	" "	proliferative, intrakapilläre teilweise extrakapillär Glomerulo- nephritis

handlung an einer rezidivierenden Pyelonephritis. Diese Fälle werden unter 4.2,6 anhand einer Besprechung der Serumkrankheit genau erörtert werden.

3.2 Leber

3.2,1 Hepatitis

Zur Kontrolle der Leberfunktion dienten kontinuierliche Bestimmungen von Bilirubin, Alk. Phosphate, SGOT, SGPT, und LDH im Serum sowie die Elektrophorese und der Bromthaleintest. Bei Autoimmun- und Herzpatienten traten im Verhalten dieser Werte keine Veränderungen auf. Der Bromthaleintest blieb immer im Normbereich. In einigen Fällen von Nierentransplantierten wurden im weiteren postoperativen Verlauf Hepatitiden beobachtet, die aber auch bei nicht mit ALG behandelten Patienten auftraten.

3.2,2 Elektrophorese

In der Elektrophorese fiel bei Patienten, die nur ALG erhielten, also bei Autoimmunpatienten und Patienten mit lymphatischer Leukämie in einigen Fällen eine angedeutete Vermehrung der Gammaglobuline auf. Die Werte lagen nach ALG-Therapie um ca. 2 Relativprozent höher als zu Beginn. Dabei blieb das Gesamteiweiß weithin konstant (Bild 15).

3.2,3 Gerinnungssystem

Neben der Thrombozytenzahl (s.o.) wurden während der ALG-Therapie die Blutungszeit, die Gerinnungszeit und der Quickwert laufend kontrolliert. Die Werte zeigten keine wesentlichen Änderungen. Nur in einem Fall traten Gerinnungsstörungen auf. Hier fanden wir allerdings schon vor Beginn der ALG-Therapie eine Thrombozytenzahl von $40\,000/\text{mm}^3$ und einen PZ-Wert von 50 % vor. Es handelte sich um den Patienten mit chronischer aggressiver Hepatitis. Unter der ALG-Behandlung sanken die Thrombozyten weiter bis auf $13\,000/\text{mm}^3$ und der PZ auf 19 % am 12. Behandlungstag. Dazu traten klinisch manifeste Gerinnungsstörungen auf. Die Bestimmung der Faktoren V und VII zu diesem Zeitpunkt ergab Werte von

ELEKTROPHORESE

- Multiple Sklerose (M.R.)
- Multiple Sklerose (H.K.)
- △--- Dermatomyositis (St.)
- ◇--- Dermatomyositis (LM)
- Lymphadenose (A.G.)
- Lymphadenose (V.)
- Arteriitis temporalis (H.)

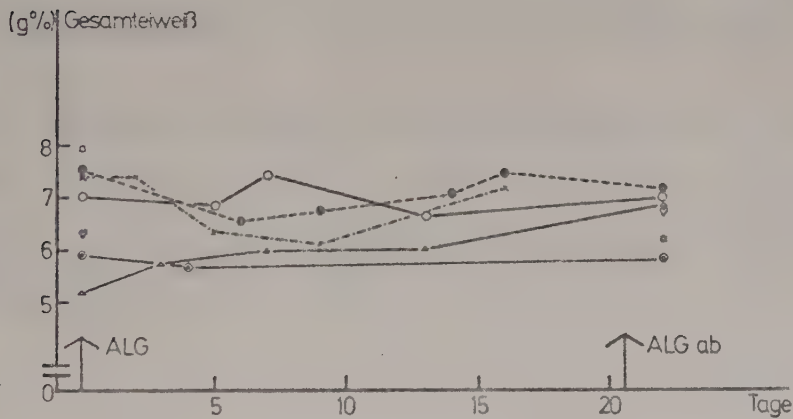
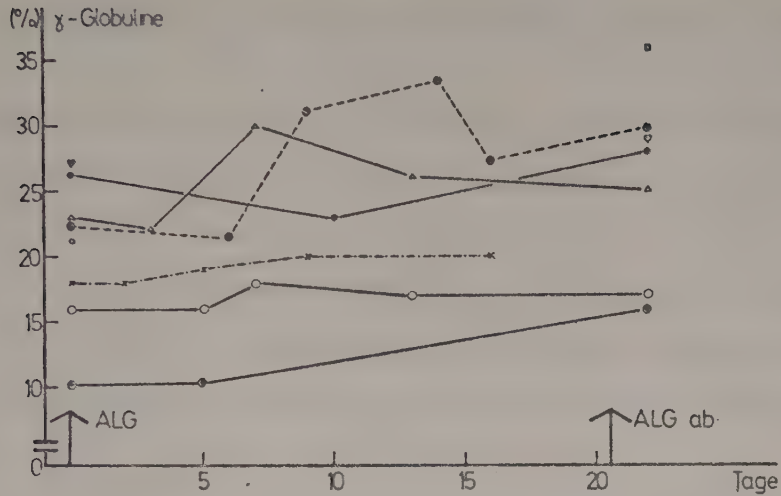


Abb. 15: Verhalten der γ -Globuline und des Gesamteiweißes bei 7 nur mit ALG (ALS) behandelten Patienten während der ALG-Therapie.

je 25 %. Nachdem diese Befunde nur leicht gebessert werden konnten, wurde am 14. Tag ALG abgesetzt. Auch dadurch trat jedoch keine Änderung mehr ein, und der Patient verstarb in der zweiten Woche nach Behandlungsende.

3.3 Nebenwirkungen auf andere innere Organe

Bei einigen Patienten wurden zur Kontrolle des Pankreas die Diastasen geprüft. Die Werte lagen im Normbereich. EKG-Ableitungen und Auskultation ergaben keinen Hinweis auf eine schädliche Wirkung des ALG auf das Herz. Ebenso wenig wurden Lungenfunktionsstörungen beobachtet, wie z.B. Zyanose oder Dyspnoe. Nur im Zusammenhang mit anaphylaktischen Reaktionen oder einer Serumkrankheit kam es zu einer Beteiligung von Herz und Kreislauf. Näheres unter 4.2.

In vereinzelt durchgeführten Knochenmarksbiopsien war eine Abnahme der Infiltration mit Immunzellen zu erkennen. Plasmazellen und Lymphozytenzahlen gingen zurück (TREPEL, 117).

Ein positiver Ausfall des indirekten und direkten Coombstestes unter ALG-Therapie wurde beobachtet (Bild 12 und 2). Bei einigen Patienten waren während und nach der Behandlung im Blut Antikörper gegen Pferdeserum nachweisbar. Darüber soll Genaueres gesondert berichtet werden.

4. Klinische Nebenwirkungen

4.1 Lokale Nebenwirkungen

4.1,1 bei i.m. - Applikation

Von wenigen Patienten wurde die intramuskuläre Injektion von Antilymphozyten-globulin ohne Reaktionen vertragen. Die meisten Injektionen führten jedoch zu sehr heftigen Schmerzen, die nur teilweise durch gleichzeitig verabreichte Lokalanaesthetika gelindert werden konnten. Der Schmerz dauerte oft 12 - 24 Stunden an. In vielen Fällen war er nicht nur auf Injektionsstellen beschränkt, sondern erfaßte die ganze Glutaealregion, manchmal als ziehender, starker Schmerz das ganze Bein.

Dazu kam eine Rötung und Schwellung der Injektionsstelle, die besonders bei längerer Globulingabe auftrat. Vereinzelt klagten Patienten über Juckreiz, starkes Hitzegefühl und Hyperaesthesien am ganzen Bein.

Bei 13 i.m. behandelten Patienten traten in 3 Fällen kaum oder ganz selten Schmerzen auf, in 3 Fällen traten öfters mäßige Schmerzen auf, 7 Patienten klagten über häufige, intensive Schmerzen im oben geschilderten Umfang. Einmal zwang eine starke lokale Reaktion zum Absetzen des ALG, nachdem am 1. Tag neben der Schwellung ein Hitzegefühl und eine Druckempfindlichkeit im rechten Oberschenkel aufgetreten waren, am 2. Tag unerträgliche Schmerzen dazugekommen waren und am 3. Tag die Schwellung das ganze Bein bis zum Unterschenkel erfaßt hatte. Abszesse und Gewebseinschmelzungen wurden nicht beobachtet.

4.1,2 Lokale Nebenwirkungen bei i.v.-Applikation

Bei zwei intravenös behandelten Patienten mußte im Lauf der Behandlung eine Venae Sectio durchgeführt und ein Venenkatheder gelegt werden, um die Fortführung der Therapie zu ermöglichen. In beiden Fällen kam es im Anschluß daran zu einer Thrombophlebitis, in einem Fall zu einer Sepsis.

4.2 Allgemeine Reaktionen

4.2,1 Fieber

Über 60 % der Patienten reagierten mit einem Fieberanstieg über 38,5 auf die erste ALG-Injektion. Dieser Fieberanstieg war oft von Schüttelfrost begleitet. Bei einer Infusionsdauer von 50 min traten die ersten Reaktionen meist 10 bis 30 min nach Infusionsende auf. Zunächst konnte man einen Pulsanstieg beobachten, begleitet von leichtem Zittern, welches langsam heftiger wurde und dann in Schüttelfrost überging. Der Schüttelfrost erreichte sein Intensitätsmaximum 30 bis 40 min nach Infusionsende und währte in schweren Fällen 15 - 25 Minuten. (Bild 16). Nach Abklingen des Schüttelfrostes fieberten die Patienten stark. Temperaturen über 39 °C waren nicht selten; in einem Extremfall wurden sogar 41,9 °C gemessen. Die erhöhte Temperatur klang dann in mehreren Stunden langsam wieder ab. Durch gleichzeitige Gabe von 5 ml Novalgin in der Infusion konnte die Fieberreaktion abgeschwächt, aber nicht immer verhindert werden.

Besonders heftige Reaktionen wurden in den ersten Behandlungstagen beobachtet. Sie traten in den meisten Fällen im Lauf der Behandlung zusehens schwächer und seltener auf. Am 10. Behandlungstag sahen wir nur noch bei 6 % der bis dahin behandelten Patienten eine Fieberreaktion über 38,5 °C. Dieser Wert entsprach einem Normalwert; denn sowohl in den Tagen vor als auch nach der ALS-Therapie beobachteten wir bei ca. 6 % unserer Patienten Fieberanstiege über 38,5 °C. Gegen Ende der zweiten Woche trat noch einmal etwas häufiger Fieber auf. Bild 17 zeigt die Häufigkeit von Fieberreaktionen während der ALG-Therapie. Besonders heftige Reaktionen sahen wir, wenn die Infusion zu schnell verabreicht worden war. Der Extremwert von 41,9 °C wurde 60 Minuten nach Ende einer Infusion gemessen, die nur etwa 8 Minuten gedauert hatte. Dauerte die Infusion länger als eine Stunde, so traten die Fieberreaktionen manchmal schon während der Infusion auf, zwischen 70 und 90 Minuten nach Infusionsbeginn. Die Transplantierten zeigten schwächere Fieberreaktionen als die Autoimmunpatienten. Die schwächsten Fieberreaktionen zeigten die Herztransplantierten.

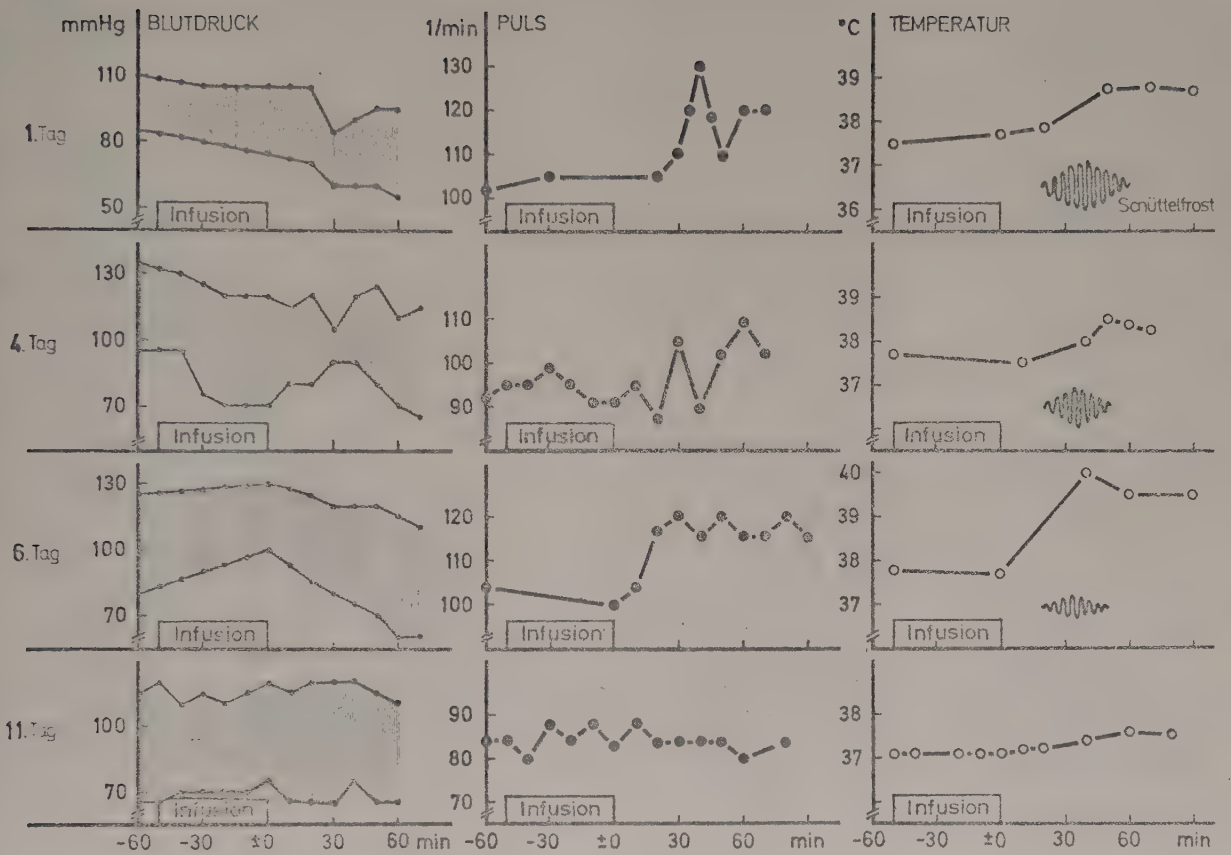


Abb. 16: Verhalten von Blutdruck, Pulsfrequenz und Körpertemperatur eines Patienten mit Multipler Sklerose während und unmittelbar nach ALG-Infusion am 1., 4., 6. und 11. Behandlungstag.

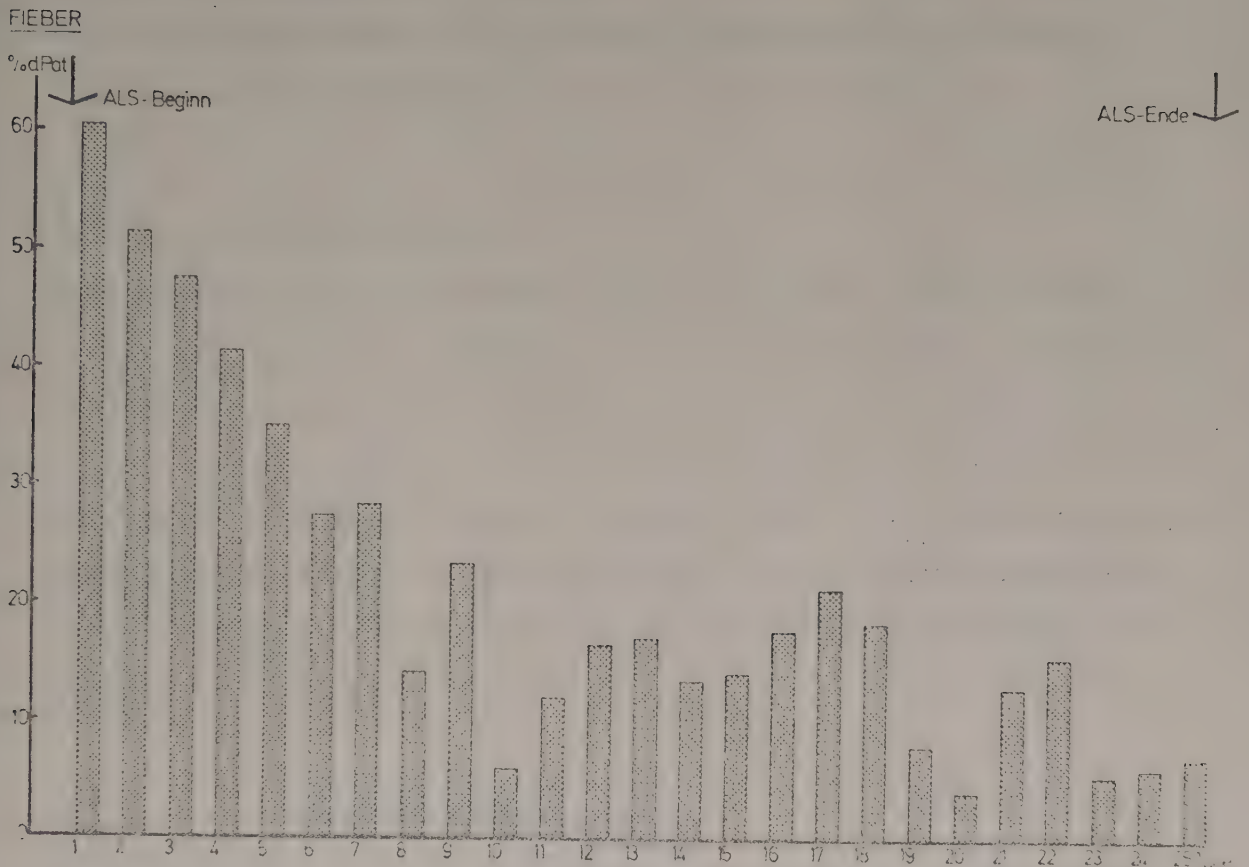


Abb. 17: Häufigkeit von Fieberreaktionen im Verlauf der ALG-Therapie. Die Säulenhöhe gibt an, wieviel Prozent der bis zu diesem Behandlungstag therapierten Patienten Fieberanstiege über $38,5^{\circ}\text{C}$ zeigten. Für diese Abbildung wurden die Temperaturmessungen an 45 Patienten verwendet.

4.2,2 Nausea

Einige Patienten klagten nach Infusionsende über Uebelkeit und Schwindel. Manchmal kam es zu Erbrechen.

4.2,3 Blutdruckabfall

Gleichzeitig mit einem Schüttelfrost kam es wiederholt zu leichten Blutdruckabfällen, z.B. von vorher 130/100 auf 110/65 oder von 110/90 auf 95/65. Diese leichten Schwankungen traten ca. 30 Minuten nach Infusionsende auf und normalisierten sich rasch. (Siehe dazu Bild 16). Bei 6 Patienten wurden ein bis dreimal während der Behandlung, und zwar zwischen 3. und 8. Tag, länger anhaltende Blutdruckabfälle beobachtet, die erst einige Stunden nach Infusionsende auftraten. Durch gleichzeitige Gabe von Novadral mit der Infusion ließen sich alle Blutdruckabfälle vermeiden.

4.2,4 Allergische Hautreaktionen

In insgesamt 10 Fällen traten zwischen 6. und 24. Behandlungstag allergische Hautreaktionen, meist in Form urtikarieller Erscheinungen verschiedener Intensität, auf. Besonders häufig trat die Urtikaria zwischen 6. und 15. Tag auf.

8 dieser Patienten gehörten den Gruppen der Autoimmunopathien und Lymphadenosen an, erhielten also ALG als einzige Medikation.

Die Urtikaria trat meistens 5 bis 10 Minuten nach einer Infusion auf und dauerte 15 bis 30 Minuten an. Dieses Auftreten wiederholte sich an mehreren Tagen. Durch Cortisongaben konnte man die Urtikaria meist zum Verschwinden bringen. In dem Fall der sympathischen Ophthalmie wurde nach Auftreten einer Urtikaria die ALG-Dosis bis auf 40 ml tgl. erhöht. Unter dieser erhöhten Dosis schwächte sich die Urtikaria in Häufigkeit und Intensität ab und verschwand nach 6 Tagen ganz.

Anaphylaktische Reaktionen sowie Serumkrankheit traten einige Male im Gefolge einer Urtikaria auf, siehe 4.2,6. Auffallend war der Umstand, daß die Urtikaria fast immer zum Zeitpunkt einer relativen Lymphopenie auftrat, und daß unter ihrem Auftreten die Lymphozyten zum Teil stark anstiegen. Siehe Bild 18.

4.2,5 Anaphylaktische Reaktionen

Bei drei Patienten traten anaphylaktische Reaktionen auf. Zwei dieser Patienten waren mit intravenösen, ein Patient mit intramuskulären Gaben von ALG behandelt worden. Unmittelbar nach bzw. während der Injektion wurden die Patienten außerordentlich unruhig; sie klagten über Uebelkeit, Atemnot, kalten Schweiß und Palpitationen. Der Blutdruck fiel auf Wert bis 60 mm Hg systolisch. Eine Patientin kam in den anaphylaktischen Schock. Durch sofortige intravenöse Cortisongabe konnten die anaphylaktischen Reaktionen überwunden werden.

4.2,6 Serumkrankheit

Drei intravenös mit Anti-Thymocyten-Serum behandelte Patienten erkrankten während der Behandlung an einer Serumnephritis (2 Fälle) bzw. Serumarthritis (1 Fall). In einem Fall stellte sich im Anschluß an eine bereits abgeklungene Urtikaria ein nephritisches Syndrom ein, mit Blutdruckwerten von 190/125, generalisierten Oedemen, Anstieg des Harnstoffes im Serum auf 64 mg% bei normalen Kreatininwerten, Erscheinen von granulierten Zylindern und großen Mengen Erythrozyten im Urinsediment. Die Serumarthritis, sowie der zweite Fall von Serumnephritis entwickelten sich ohne vorhergehende Urtikaria.

Nach Absetzen des Antilymphozytenglobulins normalisierten sich die Befunde langsam. Die Diagnose wurde histologisch gesichert. (Wir danken Prof. Bohle, Path. Institut der Universität Tübingen).

Nachtrag:

Nach Fertigstellung dieser Arbeit wurde bei einem Patienten, der wegen eines Lupus Erythematoses mit ALG behandelt wurde, das Auftreten einer histologisch gesicherten MASUGI-Nephritis beobachtet. In der verwendeten Charge konnten durch Immunfluoreszenz Antikörper gegen Basalmembranantigenen nachgewiesen werden. Es handelte sich bei dem verwendeten ALG um Globuline, die durch Immunisierung gegen Ductus-thoracicus-Lymphozyten sowie gegen Milzzellen gewonnen worden waren.

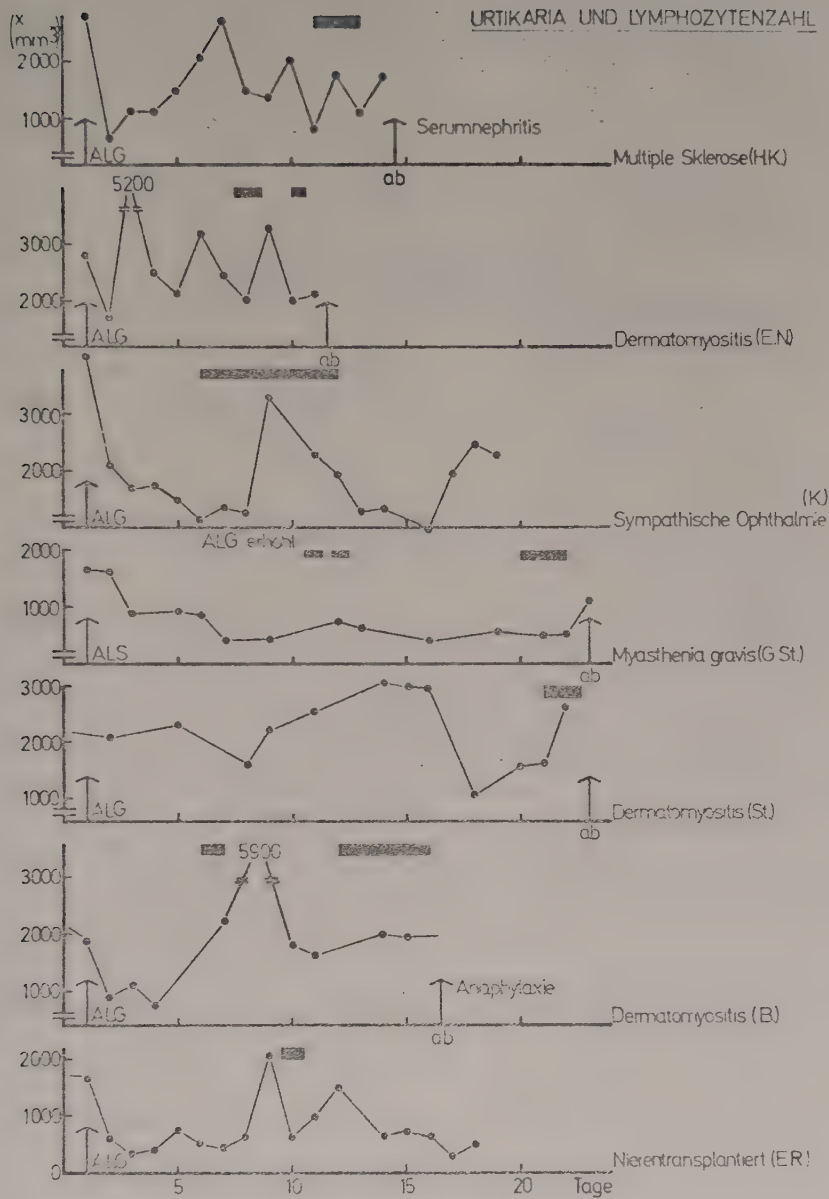


Abb. 18: Korrelation des Auftretens einer Urtikaria mit der absoluten Lymphozytenzahl im peripheren Blut bei 7 Patienten, die intra-venöse Gaben von ALG (ALS) erhielten. Die Tage, an denen eine allergische Hautreaktion auftrat, sind schwarz markiert.

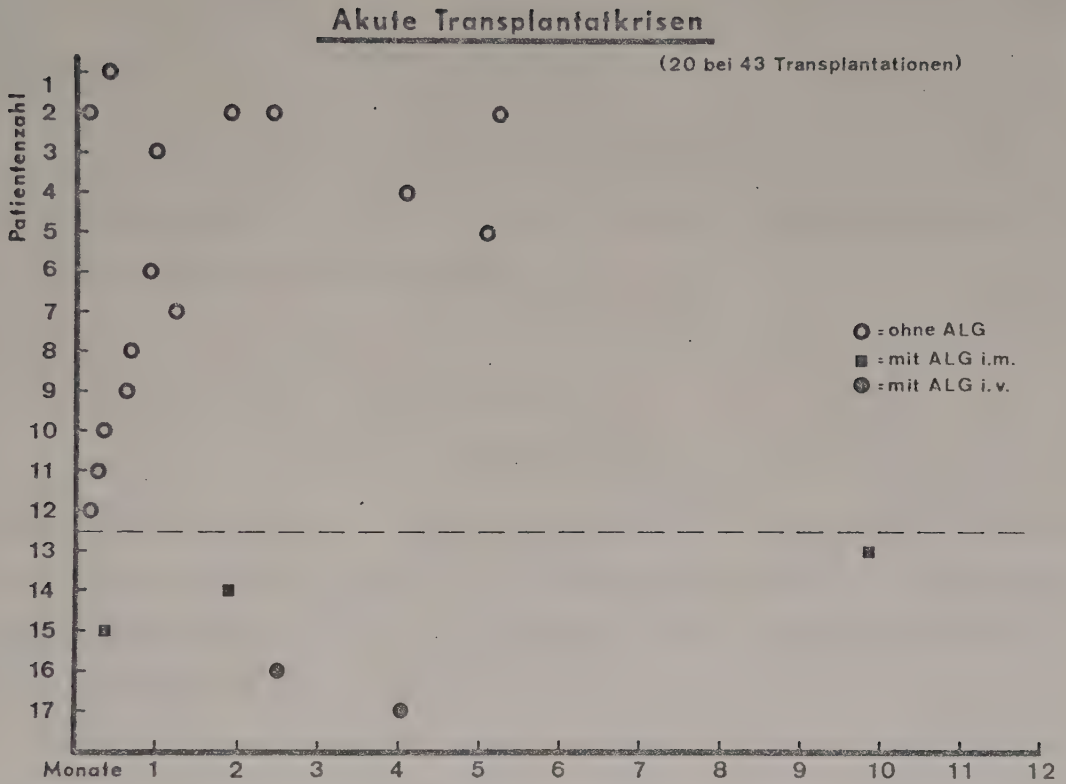


Abb. 19: Auftreten von akuten Transplantatkrise bei Nierentransplantierten mit und ohne ALG-Therapie. Mit freundlicher Genehmigung von H. Pichlmaier.

D. DISKUSSION

INDIKATION FÜR EINE ALG-THERAPIE

ERFOLGE

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eindeutig, daß die Anwendung von heterologen Antilymphozytenserum am Menschen unter bestimmten Indikationen gerechtfertigt ist und zu therapeutischen Erfolgen führt.

ALG bei Transplantatempfängern

Der Anwendung von ALG im postoperativen Verlauf nach Transplantationen liegen umfangreiche experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Lymphozyten für die Transplantation (15, 33, 51, 77, 88) und die Wirkung von heterologen Antilymphozytenserum (56, 57, 125, 126) zugrunde. Diese Untersuchungen sind am Hund bei Nierentransplantationen (1, 2, 5, 13, 83, 85, 90, 91), Herztransplantationen (6, 16, 63, 101) und Lungentransplantationen (64, 73), sowie an Nagetieren zur Unterdrückung von Abstoßungsreaktionen gegen Hauttransplantate (37, 67, 68, 69, 99, 124) durchgeführt worden. Ferner lagen bereits erste klinische Erfahrungen von STARZL und MONACO vor (69, 105, 106).

Um den Erfolg einer prophylaktisch vom Tag der Transplantation an durchgeführten ALG-Therapie quantitativ fassen zu können, wäre es sinnvoll, die Jahresüberlebensraten zu vergleichen. Dazu ist unser Material jedoch noch zu gering. Es läßt sich allerdings sagen, daß Abstoßungskrisen bei mit ALG behandelten Patienten seltener, später und oft auch schwächer auftraten als bei ohne ALG behandelten Patienten. Siehe dazu Bild 19 (H. PICHLMAIER). Zur Problematik der Definition einer Abstoßungskrise siehe H. PICHLMAIER und WILLIAMS (82, 121), sowie BARNARD (11). Ob es sich bei den unter der ALG-Therapie ansteigenden Serumtransaminasen und Biliru-

binwerten in dem oben besprochenen Fall der Lebertransplantation um eine Abstoßungskrise handelte, ist wissenschaftlich nicht mehr zu klären (18,19).

Während sich eine chronische Abstoßungskrise nicht beeinflussen läßt, ist der Erfolg, der mit ALG in der Phase einer akuten Abstoßungskrise erzielt werden kann, eindeutig. Hier wurde ALG intravenös verabreicht, nachdem eine eindeutige Abstoßungskrise (82) aufgetreten war, die man aus verschiedenen Gründen mit den herkömmlichen Immunsuppressiva nicht durchbrechen konnte. Die oben geschilderten Fälle von Nieren- und Herztransplantierten zeigen klar, daß es gelang, mit ALG alle akuten Abstoßungskrisen zu durchbrechen. In diesen Fällen hatte sich trotz hoher Imurel- wie Prednisolondosen die Krise weiter verschlimmert und erst durch den Einsatz von ALG kam es zur Ueberwindung der Abstoßungsreaktion im Verlauf von wenigen Tagen. Da zudem in einigen Fällen während der ALG-Behandlung die Cortisondosen erniedrigt wurden, Imurel einmal wegen seiner Lebertoxizität nicht gegeben werden konnte, muß man dem Antilymphozytenglobulin als ausschlaggebendem Agens die immunsuppressiv therapeutische Wirkung zuschreiben. Wenn andere Autoren diese Meinung nicht teilen, auf Grund eigener negativer Erfahrungen mit ALG (23), so liegt unserer Meinung nach der Grund dafür in der verschiedenen immunsuppressiven Qualität des verwendeten ALG. Gerade bei Herztransplantierten konnten wir mit ALG im Vergleich zu anderen erstaunliche Erfolge erzielen (38, 60, 111). Neben der Art des Immunisierungsmaterials, sind die Methode der Reinigung, die Dosierung und die Art der Applikation von entscheidender Bedeutung für die Erzielung eines ausreichenden immunsuppressiven Effektes. So wissen wir, daß die Verabreichung der isolierten IgG-Fraktion eines ALG zwar leichter vertragen wird, aber einen eindeutig schwächeren immunsuppressiven Effekt zeigt (9). Dosierungen unter 5 ml pro Tag halten wir für zu niedrig. Nachdem wir unser Dosierungsschema anfänglich nach den Erfahrungen von STARZL ausgerichtet hatten (105), gingen wir später wegen der für den Patienten unerträglichen Schmerzen nach intramuskulärer Injektion ganz auf die i.v.-Applikation hoher Dosen von ALG über (5 - 20 ml täglich). Im Gegensatz dazu verabreichte COOLEY in Houston ALG-Mengen von 4 ml (am ersten und zweiten Tag) bis 0,25 ml täglich (21, 22). Ueber die Probleme bezüglich der Applikation soll weiter unten diskutiert werden.

Wir können demnach in Uebereinstimmung mit STARZL, MONACO, TRAEGER, DEROM und anderen Autoren (28, 70, 71, 104, 108, 109, 113) feststellen, daß auch mit einem hochtitrigen, gut absorbierten ALG in einer Dosierung von 5 - 20 ml pro Tag eindeutige Erfolge bei der Behandlung von Transplantatempfängern erzielt werden konnten.

ALG bei Autoimmunopathien

Der Nachweis eines immunsuppressiven Effektes von ALG wirft das Problem einer Indikation für ALG bei Vorliegen einer Autoimmunopathie auf.

Wir folgen hier der Terminologie von STEFFEN (110), der klar trennt zwischen Autoaggressionserkrankungen, bei denen

- a) Autoantikörper im Blut nachweisbar sind und
 - b) ein direkter ursächlicher Bezug dieser Autoantikörper zum Krankheitsbild besteht, während er unter Autoimmunopathien die Krankheitsbilder zusammenfaßt, bei denen autoimmunologische Vorgänge zwar bekannt sind, jedoch noch kein klarer ursächlicher Zusammenhang dieser Vorgänge mit dem Krankheitsbild gesichert ist. MILGROM und WITEBSKY (123) fordern als Kriterien einer Autoaggressionserkrankung noch zusätzlich den tierexperimentellen Beweis, nämlich
- a) Induktion des entsprechenden Autoantikörpers,
 - b) das Entstehen von Krankheitsbildern, die denen des Menschen entsprechen und
 - c) den positiven Uebertragungsversuch mit Serum bzw. Immunzellen. Der Mechanismus der Autoaggression läuft wie alle Immunphänomene entweder über humorale Antikörper oder über Immunzellen. Auf die vielen Hypothesen diesbezüglich soll hier nicht näher eingegangen werden (Vergleiche dazu 4, 24, 35, 66, 74, 75, 110). Im Tierexperiment ließ sich jedenfalls die Bedeutung der Lymphozyten für die Entstehung verschiedener Autoimmunopathien eindeutig nachweisen (41, 110, 119) und eine eindeutige Wirkung von ALG auf diese experimentellen Autoimmunopathien beobachten (27, 46, 52, 97). Nachdem bekannt ist, daß sich Autoimmunopathien am Menschen durch immunsuppressive Therapie günstig beeinflussen lassen (23, 34, 50, 58, 61, 65), sich hierbei aber oft ernste Nebenwirkungen infolge von Toxizität der herkömmlichen Immunsuppressive zeigen (36, 48), hielten wir aufgrund der bekannten immunsuppressiven Wirkungen von ALG und der oben genannten Tiervers-

suche eine ALG-Therapie bei Autoimmunopathien des Menschen für gerechtfertigt.

Bei der Auswahl der Patienten folgten wir nicht den strengen Kriterien WITEBSKY's. Es sollte sich nur um erste Therapieversuche an einem möglichst breiten Spektrum von Autoimmunopathien im weitesten Sinne handeln. Die Ergebnisse reichen demnach auch nicht aus, sichere Aussagen über eine ALG-Wirkung bei den betreffenden Krankheiten zu machen. Besonders erschwerend kommt hinzu, daß Krankheitsbilder wie Multiple Sklerose, Primär chronische Polyarthrit, Dermatomyositis etc. schubweise verlaufen und Spontanremissionen zeigen können. Eine Statistik der Mayo-Clinic über 289 Patienten mit Dermatomyositis ergibt, daß von 30% Remissionen 15 % nach Cortisongabe und 15 % spontan erfolgten (122). Dennoch fällt es schwer, die Erfolge in den beiden von TREPEL und BEGEMANN (117) behandelten Fällen als Zufall zu bezeichnen, wenn man den progredienten Verlauf bis zum Beginn der ALG-Therapie und die dann plötzlich auftretende Besserung betrachtet. Insbesondere der Fall A.St. (117) zeigte eine sichere Wirkung von ALG. Hier war ALG nach eingetretener Besserung wegen Urtikaria abgesetzt worden und nach prompter Verschlechterung des klinischen Zustandes nach einem 14-tägigen Intervall zum zweiten Mal zum Einsatz gekommen, worauf erneut eine signifikante Besserung eintrat. Daß die beiden anderen Fälle von Dermatomyositis nicht ansprachen, könnte eventuell auf zu niedrige Dosierung und zu kurze Behandlungszeit zurückzuführen sein. (Tabelle 5). Wir vertreten heute den Standpunkt, daß eine Erfolg versprechende ALG-Therapie mit 10 bis 20 ml ALG pro Tag zumindest 14 Tage lang durchgeführt werden muß. Zu gering dosiert wurde auch der Fall der PcP. in Paris (DELBARRE, 26), obwohl dort eine vorübergehende leichte Besserung beobachtet wurde, die jedoch auch subjektiv gedeutet werden könnte. Offensichtliche Erfolge waren bei der Behandlung von Multipler Sklerose zu verzeichnen. Nach einer Woche traten hier bereits die ersten Besserungen auf. In einem, oben noch nicht aufgeführten Fall, war der Patient nach 10 Tagen symptomfrei. Erfahrungen von TRAEGER und ALEXANDRE (3, 114) mit der Behandlung der Multiplen Sklerose mit ALG haben ergeben, daß in frischen, anfänglichen Schüben die Möglichkeit einer günstigen Beeinflussung gegeben ist, während alte Sklerosen nicht mehr ansprechen. Wir konnten jedoch auch in dem Fall einer seit 15 Jahren bestehenden MS nach nur 13-tägiger Therapie ein bis zwei Monate später eine leichte Besserung des klinischen Zustandes beobachtet.

Wieweit es sich bei den Erfolgen mit der Behandlung von frischen Schüben um unabhängig von der ALG-Therapie eintretende, vorübergehende Spontanremissionen handelt, wird erst die weitere Beobachtung dieser Patienten ergeben.

Signifikant waren die Erfolge bei der Behandlung der Arteriitis temporalis, der Myasthenia gravis und der sympathischen Ophthalmie.

Obwohl der Patient mit chronischer aggressiver Hepatitis etwa eine Woche nach Absetzen des ALG verstarb, läßt sich ein Erfolg bezüglich der Normalisierung der Laborbefunde nicht leugnen (Bild 3). Die bei diesem Fall auftretenden Gerinnungsstörungen, die zum Absetzen des ALG zwangen, sollen weiter unten diskutiert werden.

Es läßt sich also zusammenfassend sagen, daß erste Erfolge bei der Behandlung von Autoimmunopathien durch ALG zu weiteren Hoffnungen und gründlichen, unter exakter wissenschaftlicher Indikationsstellung ausgewählten Therapiestudien berechtigen.

BLUTBILDVERÄNDERUNGEN

Lymphopenie

Die Frage der Notwendigkeit einer Lymphopenie zur Erzielung eines therapeutischen Effektes durch ALG ist auf Grund der vorliegenden Ergebnisse nicht klar zu beantworten. Zwar zeigten alle Patienten kurzzeitig eine Lymphopenie von mindestens 50 - 60 % des Ausgangswertes, die Zahlen normalisierten sich jedoch oft schon nach Stunden und zeigten während der Behandlung Werte, die die Ausgangswerte oft überstiegen. Nur selten sahen wir eine so "klassische" Lymphopenie, wie sie Bild 7 zeigt. Bei 4 Patienten sanken die Lymphozyten überhaupt nie unter Werte von ca. 900 Zellen pro mm³. Dennoch waren in drei dieser vier Fälle klare therapeutische Effekte zu beobachten. Andererseits sahen wir die eindeutigsten immunsuppressiven Effekte bei den Herztransplantierten, die - wohl infolge gleichzeitiger hoher Immurel- und Cortisongaben - auch die ausgeprägtesten Lymphopenie zeigten. Daß durch ALG Lymphozyten zerstört werden, zeigen elektronenmikroskopische Untersuchungen (53). Wir können also in Übereinstimmung mit SIMMONS, JEEJEEBHOY, MEDAWAR und RUSSELL (45, 56, 98, 103) sagen, daß eine Lympho-

penie zwar als Indiz für die immunsuppressive Wirksamkeit des verwendeten ALG, nicht aber als alleiniger, ursächlicher Wirkungsmechanismus aufgefaßt werden kann.

Der als "Lymphozytenpeak" bezeichnete, deutliche und manchmal überschießende Wiederanstieg und anschließende Wiederabfall der Lymphozyten, der in der Zeit zwischen dem 5. und 11. Behandlungstag bei einigen Patienten beobachtet wurde, zeigte keinen erkennbaren Zusammenhang mit eventuellen Abstoßungskrisen oder Dosisverringerungen von Immunsuppressiva. Diese Erscheinung wurde auch von anderen Autoren beobachtet (72). Sie ist wohl am besten als Ausdruck einer unspezifischen Stimulierung lymphatischer Zellen zu deuten. Für eine vorübergehende proliferative Phase lymphatischer Zellen unter ALG-Einfluß sprechen auch Ergebnisse von MARTIN mit radioaktiv markierten Lymphozyten (62).

Interessant ist, daß während dieser Zeit der Proliferation die Lymphozyten verminderte Potenz des ALG total aufgehoben sein konnte, und nur noch der proliferative Aspekt in Erscheinung trat, so daß nach Infusion vermehrt Lymphozyten gezählt wurden (Bild 8). Das Auftreten solcher "proliferativer Phasen" beeinträchtigte den therapeutischen Effekt nicht. Im Verlauf dieses "Peaks" traten außerdem vermehrt monozytoide Formen auf. Es handelte sich hier um abartig geformte Zellen, die nicht eindeutig zu differenzieren waren. Als "Pseudolymphozyten", "monozytoide Lymphozyten" oder "monocytäre Elemente" bezeichnet (32, 83), könnten diese atypischen Lymphozyten eventuell transformierte Zellen darstellen, die durch den Reiz der antilymphozytären Therapie im peripheren Blut sichtbar werden.

Lymphozytenvermehrungen traten auch im Zusammenhang mit allergischen Hautreaktionen auf. In einigen Fällen war eine Beziehung zwischen Lymphozytenanstieg und urtikarieller Reaktion recht deutlich (Bild 18). Die Urtikaria trat das erste Mal jeweils in einer Phase der Lymphopenie auf, welche in den darauffolgenden Tagen durch einen deutlichen Wiederanstieg der Lymphozyten verschwand. Dieser Lymphozytenwiederanstieg könnte auch als unmittelbarer Sofort-Effekt des dann meist verabreichten Prednisolon aufgefaßt werden (30), stellt jedoch unserer Meinung nach eine Auswirkung der allergischen Reaktion dar. Er trat in dem Fall der sympathischen Ophthalmie sogar unter extremer ALG-Dosis-Erhöhung bis auf 40 ml pro Tag auf; die Lymphozyten fielen dann

allerdings schnell ab und die Urtikaria verschwand. Darüber soll anhand des Problems der allergischen Hautreaktionen genauer diskutiert werden.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß die Kontrolle des Differentialblutbildes während der ALG-Therapie zur Beobachtung der Reaktionen des Organismus auf das Antilymphozytenglobulin unbedingt wichtig ist.

Auf die Differenzierung in große, mittlere und kleine Lymphozyten kann verzichtet werden. Die Schwierigkeiten der exakten Definition dieser Untergruppen vermindern zudem die wissenschaftliche Aussagekraft dieser Auszählungen, zumal auch die oben genannten atypischen Formen schon schwer eingeordnet werden können. Während TREPEL und PICHLMAIER bei Bestrahlungstherapie eindeutige Unterschiede im Verhalten verschiedener Lymphozytengruppen sahen (78, 100, 115, 116, 120), bemerkten wir unter ALG-Therapie keine signifikanten unterschiedlichen Veränderungen (Bild 9). Allenfalls könnte man sagen, daß sich die großen Lymphozyten durch ALG am wenigsten beeinflußt zeigen. Auch eine vereinzelt durchgeführte Differenzierung in hellplasmatische und basophile Lymphozyten zeigte keine wesentlichen Unterschiede auf.

Veränderungen der Granulozyten

Ein Vergleich bei Nierentransplantierten zwischen Patienten, die nur Imurel und Prednisolon erhielten und solchen Patienten, die zusätzlich ALG erhielten, zeigt, daß unter ALG die Depression des weißen Blutbildes bei einer ähnlich ausgeprägten Lymphopenie geringer ist. (Bild 4 und 14). Hier sind auch die Unterschiede zwischen intramuskulärer und intravenöser Verabreichung signifikant. Das starke Ansteigen der Leukozyten nach intramuskulärer Applikation kann als Folge der lokalen, entzündlichen Reaktion aufgefaßt werden.

Auffällig ist auch die starke Granulozytenvermehrung, die bei i.v. behandelten Herzpatienten in den ersten beiden postoperativen Wochen zu sehen war, bis sich auch hier die Depression der Leukozytenzahlen einstellte. Da die Gruppe der ebenfalls i.v. behandelten Autoimmunpatienten jedoch klar zeigt, daß nach ALG-Gabe, wenn auch nur vorübergehend, die Leukozyten abfallen, fällt es schwer, die starke Leukozytose der Herztransplantierten als spezifische Wirkung von ALG aufzufassen.

Die Tatsache, daß unter ALG auch ohne Leukozytose eine Linksverschiebung der Granulozyten zu jugendlichen Formen erfolgt, beweist, daß auch die Granulozyten durch ALG affiziert werden. Diese Befunde stehen im Einklang mit den Ergebnissen aus Tierversuchen (83) und klinischen Erfahrungen von STARZL (105, 107) und MONACO (69, 71).

Das öfters beobachtete und im Vergleich zu ohne ALG behandelten Patienten eindeutig häufigere Auftreten von eosinophilen Granulozyten (Bild 10) könnte man als Ausdruck latenter allergischer Reaktionen auffassen. Ein exakter Zusammenhang mit klinisch manifesten Reaktionen ließ sich nicht immer feststellen. Daß diese Eosinophilie bei intramuskulär behandelten Patienten besonders ausgeprägt war, wird man mit der lokalen Reaktion in Zusammenhang bringen müssen.

Herztransplantierte zeigten keine Eosinophilie. Dies ist auf Grund der hohen Cortisondosen verständlich. Eine Eosinophilie wurde auch von TRAEGER (20, 113) und STARZL (109) bei intramuskulär behandelten Patienten beobachtet.

Hämoglobin und Thrombozyten

Nach einer ausreichenden Inkubation der Nativseren mit menschlichen Erythrozyten zur Absorption vorhandener antierythrozytärer Antikörper sind die Wirkungen von ALG auf das rote Blutbild beinahe zu vernachlässigen. Die leichten Senkungen der Hb-Konzentration beeinträchtigten das Wohlbefinden unserer Patienten in keiner Weise.

Während sich die Antikörper gegen die Erythrozyten absorbieren lassen, war es uns bisher nicht möglich ein ALG zu produzieren, das keinerlei Wirkung auf die Thrombozyten gezeigt hätte. Im folgenden soll nur die Rede von den Seren sein, die antithrombozytäre Titer von maximal 1 : 8 bis 1 : 32 aufwiesen. Die Seren mit höheren Titern wurden nach einigen Therapieversuchen nicht mehr angewendet.

Fast alle Patienten zeigten zumindest leichte Thrombozytenzahlenverminderungen (Bild 13). Daß dies bei der Gruppe der Nierentransplantierten anders zu sein scheint, hat seinen Grund wohl erstens in den doch recht niedrigen Ausgangswerten der Patienten dieser Gruppe und zweitens in der Tatsache, daß diese Patienten im Verlauf der ALG-Therapie Transfusionen erhielten. Dies wird erhärtet da-

durch, daß sich die Thrombozyten von Nierentransplantierten, die ALG zur Ueberwindung einer Krise erhielten, ganz ähnlich wie die der Autoimmunpatienten verhielten. Hier wurde das ALG eben bei einem relativ normalen, nicht durch operative Maßnahmen beeinträchtigten Zustand des Organismus eingesetzt.

Bei normalen Ausgangswerten führten die Thrombozytenabfälle jedoch nie zu klinisch manifesten Folgen. Wurden an einem Tag besorgniserregende Thrombozytenzahlen gezählt, reduzierten wir sofort die ALG-Dosis, was zur prompten Erholung der Werte führte. Ueberraschend war die Tatsache, daß danach unter einer in vollen Dosen fortgeführten ALG-Therapie die Thrombozyten in vielen Fällen weiter anstiegen und sogar Werte erreichten, die über den Ausgangswerten lagen. Man konnte also auch hier einen proliferativen Effekt beobachten. In diese Zeit fiel auch die Beobachtung des schnellen, überschießenden Wiederanstieges der Thrombozyten nach der Infusion. Daß die Thrombozyten nach dem Wiederanstieg nicht noch einmal abfielen, wie das bei den meisten Patienten der Fall war, kann daran liegen, daß zu diesem Zeitpunkt die Therapie meist beendet wurde. Dafür spricht, daß wir bei einigen Patienten, die vier Wochen und länger behandelt wurden, auch nochmalige Abnahmen der Thrombozytenzahlen sehen konnten.

Demnach ist eine Wirkung von Antilymphozytenglobulin auf die Thrombozyten trotz niedriger antithrombozytärer Titer eindeutig nachzuweisen. Es taucht die Frage auf, ob diese thrombodepressive Wirksamkeit des ALG zu vermeiden ist, bzw. ob es überhaupt sinnvoll ist, sie vermeiden zu wollen. Bei Verwendung der isolierten IgG-Fraktion von Antilymphozytenglobulin wurde selten eine Thrombopenie beobachtet (22, 71), während STARZL, der ebenfalls γ -Globuline verwendete, ein ähnlich häufiges Auftreten von Thrombopenie beschreibt (47). Die Frage des geringeren immunsuppressiven Effekts der isolierten IgG-Fraktion wurde oben schon diskutiert. Daneben ist auf die Antigenverwandtschaft hinzuweisen, die van ROOD und DAUSSET zwischen Thrombozyten und Lymphozyten beschreiben (25, 96). Daraus folgt, daß ein möglichst potentes Antilymphozytenglobulin immer einen gewissen antithrombozytären Effekt ausüben wird, der sich nur durch Absorption von gleichzeitig antilymphozytär

immunsuppressiv wirksamen Globulinen beseitigen läßt. Deshalb nehmen wir um des besseren therapeutischen Effektes willen das Risiko der Thrombopenie auf uns, welches, wie aus dem oben Gesagten hervorgeht, durchaus tragbar ist. Der einzige Fall, in dem es zu lebensgefährlichen Gerinnungsfunktionsstörungen kam, hatte bereits vor Behandlung eine extrem gestörte Gerinnungsfunktion infolge Leberschädigung aufgewiesen. Da diese Störung sich jedoch unter ALG weiter verschlimmerte, halten wir eine ALG-Therapie bei schwer vorgeschädigtem Gerinnungssystem für kontraindiziert.

TOXIZITÄT

Auf Grund eventueller gemeinsamer Antigene von parenchymatösen Organen und Lymphozyten wäre eine Toxizität von ALG gegenüber diesen Organen durchaus denkbar. Eine Toxizität auf Grund dieser Antigenverwandtschaft, etwa im Sinne einer Masugi-Nephritis haben wir nicht beobachtet, wohl aber Schäden infolge von Serumkrankheit, durch Ablagerungen von Antigen-Antikörper-Komplexen an der Basalmembran des Glomerulum. Wir sind uns wohl darüber im klaren, wie schwer diese Formen von Nephritiden voneinander zu differenzieren sind. Aus der Tatsache, daß die von uns beobachteten Nierenveränderungen erst längere Zeit nach der ersten ALG-Gabe auftraten und zum Teil mit allergischen Reaktionen Hand in Hand gingen, schließen wir jedoch, daß es sich hier um Nephritiden als Ausdruck einer Serumkrankheit gehandelt hat, daß also erst die zirkulierenden Antigen-Antikörper-Komplexe die Nephritis hervorriefen.

Bisher ist nur ein Fall von Serumnephritis unter ALG-Gabe am Menschen, und zwar nach Applikation von Kaninchen-Anti-Menschen-Lymphozyten-Globulin, veröffentlicht (70). Die beiden von uns beobachteten Fälle sind die ersten, die nach Applikation von Pferde-ALG am Menschen auftraten. Auffällig ist, daß diese beiden Fälle innerhalb ganz kurzer Zeit, und zwar beide nach Verabreichung von Globulin, das durch Immunisierung mit Thymozyten gewonnen worden war, auftraten, nachdem wir zwei Jahre lang unter ALG (ALS)-Therapie keine Serumnephritis beobachtet hatten. Unser Material ist jedoch zu gering, um Schlüsse auf eine eventuelle besondere Toxizität dieses Antithymozyten-

globulins zuzulassen. Ob eine durch jahrelange rezidivierende Pyelonephritis stark vorgeschädigte Niere leichter dazu neigt, unter Fremdserumeinfluß Veränderungen im Sinne einer Glomerulonephritis durchzumachen, ist eine Frage, die wissenschaftlich noch genauer geklärt werden müßte. Die in Tabelle 6 aufgeführten Fälle betreffen nur die in Nierenbiopsien von Nierentransplantierten gefundenen Veränderungen. Späte Veränderungen im Sinne einer Glomerulonephritis wurden auch von HUME, HAMBURGER, PORTER, ZUKOSKI und KRIEG bei ohne ALG behandelten Patienten beschrieben (39, 43, 49, 94, 128).

HAMBURGER vertritt die Auffassung, es handle sich hier um eine Form der chronischen Abstoßung (40). Es ist wohl auf keinen Fall zulässig, diese Veränderungen als spezifische Wirkung von ALG aufzufassen.

Das Auftreten von Arthralgien unter ALG-Einfluß wurde auch von anderen Autoren beschrieben (20). Toxizitäten gegenüber anderen Organen wurden nicht beobachtet. Dem Auftreten von Hepatitiden im postoperativen Verlauf nach Nierentransplantationen dürfte neben der schädlichen Imurelwirkung die Tatsache der häufigen Bluttransfusionen zugrunde liegen. Jedenfalls werden solche Hepatitisfälle auch ohne vorherige ALG-Gabe von anderen Autoren beschrieben (40, 43).

Die Frage, ob sich später auftretende Serumkrankheiten schon vor der klinischen Manifestation durch im Blut nachweisbare Antikörper vorankündigen, ist noch nicht eindeutig geklärt. Eindeutig steht fest, daß sich unter ALG-Einfluß Änderungen im Antikörpergehalt des Blutes vollziehen. So fanden wir signifikant plötzlich positive direkte und indirekte Coombstests nach ALG-Gabe (Bild 2 und 12).

Wir fanden in manchen Fällen während der ALG-Therapie vermehrt γ -Globuline (Bild 15). Es wäre möglich, daß es sich hierbei einfach um das zugeführte ALG handelt. Die Konstanz des Gesamteiweißes während dieser Zeit spricht jedoch dagegen. Diese Befunde korrelieren mit Ergebnissen am Hund von FATEH (29), der auch in der Zeit von 17. bis 27. Tag nach Beginn der ALG-Therapie vermehrte γ -Globuline fand, die allerdings im weiteren Verlauf wieder abfielen. Die in Bild 15 gezeigten Werte stammen von Patienten, die nicht länger als 4 Wochen behandelt wurden. Ein eventuell später einsetzender Abfall der γ -Globuline kann hier nicht zur Geltung kommen.

STARZL (47), MONACO (70) und eigene Untersuchungen zeigten, daß zur Zeit

der ALG-Therapie im Blut vermehrt Isohämagglutinine und Precipitine nachweisbar sind. Diese Befunde werden gesondert veröffentlicht und diskutiert (42).

KLINISCHE REAKTIONEN

Die lokalen klinischen Reaktionen sollen anhand des Problems der Applikationsart weiter unten diskutiert werden.

Fieber

Fieberreaktionen traten in Übereinstimmung mit anderen Autoren bei den meisten Patienten auf. (20, 47, 70). Durch gleichzeitige Gabe von Novalgin mit der Infusion konnten die Fieberreaktionen gedämpft werden. Da sie unserer Meinung nach durch das Freiwerden pyrogener Substanzen aus zerfallenen Lymphozyten hervorgerufen werden, stellen sie einen Hinweis auf die lymphozytotoxische Wirkung des ALG dar und werden deshalb wohl nie ganz zu vermeiden sein. Eine Fieberreaktion sollte heute auf keinen Fall mehr ein Grund zum Absetzen der ALG-Therapie sein. Leider sind viele Kliniker immer noch über das Auftreten einer Fieberreaktion unter ALG so beunruhigt, daß sie die Therapie vorzeitig abbrechen. Dadurch geht aber eine große Menge wissenschaftlicher Information verloren; denn diese Fälle sind meistens, da zu kurz behandelt, für eine therapeutische Aussage nicht mehr verwertbar.

Nausea und Erbrechen sind zwar unangenehm für den Patienten, jedoch wenig beunruhigend. Diese Erscheinungen treten relativ selten auf.

Blutdruck

Inwieweit die ALG-Therapie einen Einfluß auf den Blutdruck ausübt, ist unklar. Die beobachteten Blutdruckabfälle bewegten sich zum größten Teil innerhalb der normalen Tagesschwankungen, lassen also keine sichere Aussage zu (Bild 16). Die erwähnten "späten" Blutdruckabfälle, also 5 - 8 Stunden nach der Infusion, traten bezeichnender Weise meistens in der Nacht zwischen 23 und 3 Uhr morgens auf. Sie ließen sich also vielleicht durch den nächtlichen, verstärkten parasymphathischen Einfluß erklären.

TRAEGER (20) berichtet über 3 Fälle von vorübergehender arterieller Hypertension

unmittelbar nach intramuskulärer Injektion von ALG. Diese Erscheinung haben wir nicht beobachtet.

Eine direkte Wirkung von ALG auf den Blutdruck scheint daher fraglich. Wir vermuten, daß die beobachteten, tatsächlich signifikanten Blutdruckänderungen die Folge anderer direkter Reaktionen auf ALG sind, wie z.B. Fieber, Anaphylaxie, Serumnephritis etc.

Urtikaria

In einigen Fällen traten leichte urtikarielle Hauterscheinungen auf, die sich nicht wiederholten und ohne Bedeutung bleiben. Das wiederholte Auftreten einer urtikariellen Reaktion ist jedoch immer ein ernstes Zeichen für den weiteren Verlauf der ALG-Therapie. Eine Serumnephritis sowie ein anaphylaktischer Schock wurden jeweils durch vorher aufgetretene, intensive Urtikarien vorangekündigt. Einmal mußte allein wegen besonders heftiger urtikaria das ALG abgesetzt werden. Nur einmal konnte die Therapie trotz Auftreten einer intensiven Urtikaria weitergeführt werden, nämlich durch außerordentliche Dosiserhöhung von ALG. Die Urtikaria muß als Ausdruck einer allergischen Reaktion gegen das fremde Eiweiß betrachtet werden. Die Tatsache, daß zur Zeit ihres Auftretens die Lymphozyten in einigen Fällen anstiegen, könnte ebenfalls dahingehend gedeutet werden, daß in dieser Phase vermehrt Antikörper gebildet werden, und wurde bereits diskutiert. Diese Ueberlegungen gaben Anlaß zur Erhöhung der ALG-Dosis zur Zeit urtikarieller Erscheinungen in dem Fall der Sympathischen Ophthalmie. Der Effekt scheint die Theorie zu bestätigen: Es war in diesem Fall möglich, durch erhöhte Dosen von heterologem Antilymphozytenglobulin die Antikörperbildung gegen das Globulin selbst zu unterdrücken. Wegen des nicht zu unterschätzenden Risikos eines solchen Vorgehens darf diese Methode zur Behandlung einer Urtikaria nur unter Beobachtung strengster Vorsichtsmaßregeln durchgeführt werden. Die Gefahr eines anaphylaktischen Schocks ist hier absolut gegeben. Deshalb muß in solchen Fällen unbedingt ein Anaesthesist verfügbar sein.

Anaphylaktische Reaktionen

Die drei von uns beobachteten Fälle von Anaphylaxie ließen sich durch sofortige Gabe von Prednisolon intravenös wirksam beeinflussen. In Tierversuchen konnte ge-

zeigt werden, daß nach ALS-Gabe wesentlich weniger anaphylaktische Reaktionen auftreten, als nach Gabe von Normalpferdeserum. (83). RIETHMUELLER sah allerdings zwei heftige anaphylaktische Reaktionen auf ALG beim Schwein, die innerhalb von Minuten ad exitum führten (95). Tödliche anaphylaktische Reaktionen des Menschen auf ALG wurden bisher in der Literatur nicht beschrieben. Im Vergleich mit klinischen Erfahrungen anderer Autoren waren die von uns beobachteten anaphylaktischen Reaktionen weder besonders heftig noch häufig. STARZL beschreibt 11 anaphylaktische Reaktionen bei einem Kollektiv von 53 Fällen, die allerdings wesentlich länger mit ALG behandelt wurden als die von uns beschriebenen Patienten. (47).

Kombination von ALG mit anderen Immunsuppressiva

Alle genannten klinischen Systemreaktionen traten bei Autoimmunpatienten sehr viel häufiger und heftiger auf als bei Transplantatempfängern. Insbesondere die Herztransplantierten vertrugen ALG sehr gut. Den Grund hierfür könnte man in einer allgemeinen Störung der immunologischen Lage im Organismus der Autoimmunpatienten vermuten. Nachdem jedoch gleichzeitig verabreichtes Cortison diese Reaktionen aufhebt, glauben wir, daß das unterschiedliche Therapieschema von Herz- und Autoimmunpatienten die entscheidende Rolle spielt. Daneben ist sicherlich die besonders sorgfältige Pflege und ärztliche Ueberwachung der Herztransplantierten zu berücksichtigen.

Eine kombinierte Behandlung mit ALG, Imurel und Prednisolon bietet zudem den Vorteil, daß diese Substanzen an verschiedenen Stellen in das Immunsystem eingreifen und sich so möglicherweise verstärken. Wir schlagen deshalb ein ähnliches Therapieschema wie das der Herztransplantierten (Bild 2) in Zukunft auch für die Behandlung der Autoimmunopathien vor, auch wenn dadurch der eindeutige Aussagewert über einen möglichen therapeutischen Effekt durch ALG allein eingeschränkt wird.

Applikationsart

Anhand des Problems der auftretenden Nebenwirkungen stellt sich die Frage nach der bestmöglichen Applikationsart, d.h. der Art der Verabreichung von ALG, die bei einem Maximum von immunsuppressivem Effekt zu einem Minimum von Neben-

wirkungen führt. Es stehen zwei Möglichkeiten zur Wahl: Die Intramuskuläre und die Intravenöse. (Die intraperitoneale Verabreichung, die in einzelnen Tierversuchen durchgeführt wurde (83), ist am Menschen noch nie als Applikationsweg von ALG gewählt worden. Es liegen keine Erfahrungen darüber vor.) Der ausgezeichnete immunsuppressive Effekt intravenöser Gaben ist unumstritten. Durch zweimal tägliche, langsame Infusion kann die wirksame ALG-Konzentration im Blut relativ gleichmäßig aufrecht erhalten werden, und der Vorteil eines Depoteffektes nach intramuskulärer Injektion ausgeglichen werden. Dazu muß man sich grundsätzlich fragen, ob eine möglichst gleichmäßige Konzentration von ALG überhaupt erwünscht ist und nicht eine wiederholte, einmalige aber höhere Stoßkonzentration effektiver sein könnte. Wir sind daher in einigen, jüngeren Fällen mit gutem Erfolg dazu übergegangen, die ganze Tagesdosis in einer Infusion zu verabreichen. Für einen exakten Vergleich liegen noch zu wenig Erfahrungen vor. Zur Erzielung eines ausreichenden immunsuppressiven Effektes ist demnach die intramuskuläre Injektion auf keinen Fall besser geeignet als die intravenöse Applikation. Gegen die intravenöse Verabreichung sprachen zunächst die befürchteten, schlimmeren Allgemeinreaktionen. Diese Befürchtungen waren nur zum Teil berechtigt. So traten Fieberreaktionen genauso häufig und intensiv bei intramuskulär behandelten Patienten auf, unter 13 i.m. Behandelten sahen wir eine anaphylaktische Reaktion. STARZL beschreibt 11 anaphylaktische Reaktionen nach intramuskulärer ALG-Gabe (47). Urtikarielle Reaktionen traten bei unseren Patienten nach intramuskulärer Injektion seltener auf. TRAEGER berichtet jedoch von 5 allergischen Hautreaktionen bei 15 intramuskulär behandelten Patienten (20). Allerdings traten die beiden Fälle von Serumnephritis unter intravenöser ALG-Gabe auf. Daß es auch unter intramuskulärer Behandlung zur Serumnephritis kommen kann, zeigt der von MONACO beschriebene Fall (70).

Der ausschlaggebende und eindeutige Vorteil einer intravenösen Therapie liegt jedoch in der Vermeidung der heftigen, lokalen Reaktionen, die von allen Autoren übereinstimmend nach intramuskulärer Injektion beschrieben werden. (20, 47, 70, 71, 107). Das von COOLEY applizierte IgG war zu gering dosiert, um die geschilderten Schmerzreaktionen auszulösen (23), zeigte dafür aber auch einen nur schwachen immunsuppressiven Effekt.

Diese heftigen Schmerzen sind unserer Meinung nach dem Patienten auf die Dauer nicht zumutbar. Deshalb raten wir zur intravenösen Verabreichung von ALG, selbstverständlich unter Beobachtung der nötigen Vorsichtsmaßnahmen. Die nach intravenöser

Verabreichung beschriebenen Thrombophlebitiden können durch sachgemäßes Anlegen und Pflegen eines Cava-Katheters umgangen werden.

Vergleich verschiedener Antilymphozytenglobuline

Es schiene zunächst sinnvoll, die 5 verschiedenen verwendeten Seren im Hinblick auf ihre immunsuppressiven Effekte und Nebenwirkungen zu vergleichen. Dazu wäre jedoch eine größere Gruppe von Patienten nötig, die aufgrund derselben Indikation mit demselben ALG in derselben Dosierung und derselben Applikationsart gleich lang und ohne verschiedene zusätzliche Medikation behandelt werden hätten müssen. Solche Gruppen lassen sich aus unserem Patientengut nicht bilden. Die ganz verschiedenen Indikationen, Behandlungszeiträume und zusätzlich gegebenen Immunsuppressive machen dies unmöglich. Dazu kommt, daß wir von den verschiedenen Seren auch noch verschiedene Chargen, die zu verschiedenen Zeiten vom selben Pferd gewonnen wurden, berücksichtigen müßten. Nachdem die vorherige In-vitro- und In-vivo-Testung eine gute immunsuppressive Wirksamkeit aller verwendeten Globuline erkennen ließ, haben wir versucht, die Wirkungen und Nebenwirkungen von ALS (ALG) im allgemeinen und im Vergleich zu denen anderer Immunsuppressiva zu erfassen. Wir können also sagen, daß wir, wenn wir heterologes Anti-Lymphozyten-Globulin verabreichen, mit den oben beschriebenen Effekten rechnen können und auf die entsprechenden Nebenwirkungen gefaßt sein müssen. Daß wir das Auftreten von Serumnephritis und -arthritis nur bei Patienten beobachteten, die mit Anti-Thymozyten-Globulin behandelt worden waren, kann möglicherweise daran liegen, daß die Reinigung von Anti-Thymozyten-Seren einen differenzierteren Absorptionsgang erfordern könnte.

Ein Vergleich mit an anderen Orten hergestellten Antilymphozytenserum zeigt die größte Ähnlichkeit unserer Seren mit den von CARRAZ hergestellten. (20, 22, 44, 47, 69, 71, 98, 105, 113, 125). Von Interesse ist hier auch eine starke Unverträglichkeitsreaktion auf ein ALG aus München, das LOWER einem Patienten verabreichte, der vorher längere Zeit mit ALG, von der Arbeitsgruppe um MONACO in Boston hergestellt, behandelt worden war (60). Unverträglichkeitsreaktionen zwischen eigenen, verschiedenen Seren haben wir niemals beobachtet. Es war in vielen Fällen möglich, verschiedene Seren einem Patienten zu verabreichen. Ein Vergleich schließlich mit einem von THIERFELDER hergestellten Anti-Leukozyten-Serum zeigt wesentliche Ähnlichkeiten in den klinischen Nebenwirkungen (112).

Schwierigkeiten bei der Abfassung der Arbeit

Da die oben erfaßten Patienten an 17 verschiedenen Orten behandelt wurden, bestanden die Hauptschwierigkeiten in der Beschaffung des Materials. In vielen Fällen waren nur lückenhafte Informationen erhältlich. Deshalb war es nicht möglich, größere Zahlen von Patienten zur statistischen Darstellung der Blutbildänderungen bei den jeweiligen Krankheitsbildern zusammenzufassen. Wir mußten auf Gruppen von je 6 - 13 Patienten beschränkt bleiben.

Dazu ist der Fehler zu bedenken, der immer entsteht, wenn Untersuchungen in verschiedenen Kliniken und Laboratorien durchgeführt werden, bzw. Differentialblutbilder von verschiedenen Personen differenziert werden. Wir haben deshalb versucht, so weit wie möglich, die Blutausrichthe einheitlich zu differenzieren.

Trotz der genannten Schwierigkeiten glauben wir, daß der vorliegende zusammenfassende Bericht über unsere bisherigen Erfahrungen mit heterologen Antilymphozytenseren am Menschen so vollständig und exakt wie möglich ist.

AUSBLICK

ALG ist heute als Mittel zur Verhütung von Abstoßungskrisen dem Stadium der therapeutischen Erprobung bereits entwachsen. Es wird vielerorts schon wie ein Routine-Immunsuppressivum verwendet. Die Frage der Indikation für ALG zur Behandlung von Autoimmunopathien wird noch genauer geklärt werden müssen. Die ersten Ergebnisse sind Erfolg versprechend. Der vorliegende Bericht über die an 83 Patienten gesammelten Erfahrungen mit ALG soll dazu verhelfen, aufgrund genauer Kenntnis der Wirkungen und eventuell auftretenden Nebenwirkungen von ALG dieses Therapeutikum gezielt und erfolgreich zum Einsatz zu bringen.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Fünf mit verschiedenen Immunisierungsmaterialien gewonnene Anti-lymphozytenserum kamen am Menschen zum Einsatz. Es wird kurz über Herstellung, Reinigung und Testung berichtet.
2. Als Indikation für eine ALG - Therapie am Menschen wurden betrachtet: Zustände nach Transplantation, Lymphatische Leukämie und Autoimmunopathien. Durch ALG konnten bestehende Abstoßungskrisen überwunden werden. Die prophylaktische Gabe bewirkte eine Verzögerung und Abschwächung im Auftreten von Transplantatkrisen. Bei verschiedenen Autoimmunopathien ließen sich durch ALG eindeutige therapeutische Erfolge erzielen.
3. Im Differentialblutbild trat unter ALG meist eine Lymphopenie ein, die jedoch bei alleiniger ALG-Gabe selten längere Zeit anhielt. Es wurden lymphoproliferative Phasen beobachtet, bevorzugt in der Zeit zwischen 5. und 11. Behandlungstag, sowie das Auftreten von atypischen Lymphozyten im peripheren Blut. Daneben kam es zu Linksverschiebungen und leichten Eosinophilenanstiegen. Die Thrombozyten fielen ebenfalls ab.
4. Wegen der heftigen Schmerzen im Gefolge einer intramuskulären Injektion wurde die intravenöse Verabreichung schließlich bevorzugt. Beide Applikationsweisen konnten in gleichem Maße Fieberreaktionen hervorrufen sowie anaphylaktische Zustände auslösen. Allergische Hautreaktionen zeigten sich häufiger nach intravenöser Infusion. Zwei Fälle von Serumnephritis traten unter intravenös durchgeführter ALG-Behandlung auf.
5. Die Nebenwirkungen einer ALG-Therapie sind im Vergleich zu denen anderer Immunsuppressiva relativ erträglich und ohne größere Folgen. Eine Toxizität gegenüber parenchymatösen Organen wurde nicht beobachtet. Es spricht somit nichts gegen die weitere umfassende klinische Erprobung bzw. gezielte Anwendung von heterologen Pferde-Anti-Menschen-Lymphozyten-Globulinen.

E. LITERATUR

1. ABAZA, H.M., B.NOLAN, J.G. WATT, M.F.A. WOODRUFF:
The effect of anti-lymphocytic serum on the survival of renal homotransplants in dogs.
Transplantation 4, Nr. 5, 618 (1967).
2. ABBOTT, W.M. M.B. OTHERSON, A.P. MONACO, R.L. SIMMONS, M.L. WOOD, P.S. RUSSELL:
Prolonged Survival of Renal Allografts in Dogs Treated with ALS.
Surgical Forum, p. 228 (1966).
3. ALEXANDRE, G.P.:
Persönliche Mitteilung (1969).
4. ASHERSON, G.L.:
Autoimmune Disease I and II.
Brit. Med. J. 3, 417 - 420 and 479 - 482 (1967).
5. ATAI, M. und W.D. KELLY:
Prolongation of survival of canine kidney allografts with ALS.
Surgery, Gyn. and Obst. 125, 13 (1967).
6. AUREGGI, A., A. CIRELLI, F. VIRNO, F. AIUTI, E. BRUNETTI and S. CATANIA:
Effects of AL Immunoglobulin in heterotopic homotransplantation of hearts in dogs.
Europ. Surg. Res. Vol.1, Nr. 3, 214 (1969).
7. BALNER, H., H.DERSJANT:
Effects of ALS in Primates.
In: Wolstenholme, G.E.W. and M.O'Connor:
Antilymphocytic serum, Ciba Foundation Study Group Nr. 29,
Churchill, London 1967, p. 85.
8. BALNER, H., H.DERSJANT and D.W. van BEKKUM:
Testing of antihuman ALS in chimpanzees and monkeys.
Symposion über klin. und immunol. Fragen der Organtransplantation,
Bonn 27./28. Mai 1968.
9. BALNER, H.:
Persönliche Mitteilung (1968).

10. BARNARD, C.N.:
Human cardiac transplantation. An evaluation of the first two operations performed at the Groote Schuur Hospital, Cape Town.
Am. J. of Card., 22, 584 (1968).
11. BARNARD, C.N.:
Human heart transplantation, the diagnosis of rejection.
Am. J. of Card., 22, 811 (1968).
12. BOTHA, C.M.:
Persönliche Mitteilung (1969).
13. BRENDDEL, W. und R.PICHLMAYR:
Heterologe Antilymphozytenseren zur Immunsuppression bei Organtransplantationen.
Dtsch. med. Wschr. 549 (1967).
14. BRENDDEL, W. und W.LAND:
Ueberraschende Ergebnisse durch intravenöse Therapie mit ALS bei Organtransplantationen.
Dtsch. med. Wschr. 48, 2309 (1968)
15. BRENT, A. and P.B. MEDAWAR:
Cellular immunity and the homograft reaction.
Br. Med. Bull. Vol. 23, No. 1, 55 (1967).
16. CACHERA, J.P., M.LACOMBE, BUI-MONG-HUNG, J.P.LACASSAGNE, Y. CREPIN and A. HATTAWAY:
Allogenic grafts of the heart in dogs treated with an anti-dog lymphocyte serum or globulin.
Europ. Surg. Res. 1, 26 (1969).
17. CALNE, R.Y.:
Liver transplantation.
Gut 9, 262 (1968).
18. CALNE, R.Y.:
Persönliche Mitteilung (1969).
19. CALNE, R.Y.:
Liver transplantation.
Brit. J. of hospit. Medicine 2, 1271 (1969).
20. CARRAZ, M., J.TRAEGER, D.FRIES, J.PERRIN, E.SAUBIER, J.BROCHIER, C.VEYSSERE, J.PREVOT, P.BRYON, A.JOUVENCEAUX, J.P.ARCHIMBAUD, P.BONNET, Y.MANUEL, J.P.BERNHARDT and Y.TRAEGER F OUILLET:
Preparation, proprietes et activite d'immunoglobulines de cheval anti-lymphocytes humains.
Revue de l'Institut Pasteur de Lyon 1, 17 (1967).

21. COOLEY, D.A., G.L.HALLMAN, R.D.BLOODWELL, J.J.NORA and R.D. LEACHMAN:
Human heart transplantation: Experience with 12 cases.
The A.J. of Card., 22, 804 (1968).
22. COOLEY, D.A.:
Persönliche Mitteilung (1968).
23. CORLEY, C.C., H.E.LESSNER and W.E. LARSEN:
Azathioprine therapy of auto-immune diseases.
Amer. J. Med. 41, 404
24. DAMASHEK, W.:
Autoimmunity: Theoretical Aspects.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 124, 6 (1965).
25. DAUSSET, J. and F.T. RAPAPORT:
Transplantation Antigen Activity of Human Blood Platelets.
Transplantation Vol. 4, No. 2, 182
26. DELBARRE, F.:
Persönliche Mitteilung (1967).
27. DENMAN, A.M., E.J. DENMAN and E.J. HOLBOROW:
Suppression of Coombs positive haemolytic anemia in NZB mice by anti-lymphocyte globulin.
Lancet 1, 1084 (1967).
28. DEROM, F., F.BARBIER, S.RINGOIR, G.ROLLY, J.VERSIECK, G.BERZSENYI, R.RAEMDONCK and J.PIRET:
A case of human lung transplantation.
Europ. Surg. Res. Vol. 1, No. 3, 206 (1969).
29. FATEH-MOGHADAM, A., R.PICHLMAYR, C.MORELL und M.KNEDEL:
Verhalten der Immunglobuline und der Antikörperbildung während der Behandlung mit heterologem ALS.
Klin. Wschr. 45, 665 (1967).
30. FINK, U.:
Persönliche Mitteilung (1969).
31. FRICK, E :
Autoaggressionskrankheiten des Nervensystems.
Med. Welt 1970, p. 1014
32. FUCHS, J.:
Ueber die Behandlung der sympathischen Ophthalmie mit ALS.
Klin. Mbl. Augenheilk. 154, 777 (1969).

33. GABL, F., G.RIETHMUELLER, K. SCHUMACHER und I.ZEISS:
Probleme der Transplantationsimmunologie.
Z. Imm. Forsch, Allergie u. klin. Imm. 133, 413 (1967).
34. GERHARTZ, H. und W.WEISE:
Die Chemotherapie der Autoaggressionskrankheiten.
Internat. J. Clin. Pharmacol. 1, 67, 54-69 (1967).
35. GLYNN, L.E. and E.J. HOLBOROW:
Autoimmune Disease.
Oxford (1965).
36. GOODMAN, H.C., S.M.WOLFF, R.R. CARPENTER, B.R.ANDERSEN
and M.W. BRANDRISS:
Current studies on effect of antimetabolites.
Ann. intern. Med. 59, 388 (1963).
37. GRAY, J.G., A.P. MONACO, M.W.WOOD and P.S. RUSSELL:
Studies on Heterologous ALS in Mice: I. In vitro and In Vivo Properties.
The J. Immunol. Vol. 96, No. 2, 217
38. HALLER, J.D. and M.M. CERRUTI:
Hearttransplantation in Man: Compilation of cases.
Am. J. Cardiol. 22, 840 (1968).
39. HAMBURGER, J., J.CROSNIER and J. DORMONT:
Observations in Patients with a Well Tolerated Homotransplanted Kidney.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 120, 558 (1964).
40. HAMBURGER, J.:
A reappraisal of the concept of organ "rejection", based on the study of
homotransplanted kidneys.
Transplantation 5, 870 (1967).
41. HOLBOROW, E.J. and A.M. DENMAN:
Autoimmune disease in inbred mice.
Clin. exp. Immunol. 2, 761 (1967).
42. HOPF, U., A.FATEH-MOGHADAM, W.LAND and W.BRENDEL:
Serologische Untersuchungen an Patienten unter Behandlung mit xenogenem
Antilymphocytenglobulin.
Klin. Wschr (im Druck)
43. HUME, D.M., H.M.LEE, G.M.WILLIAMS, H.J.O.WHITE, J.FERRE, J.S.WOLF,
G.R.PROUT, M.SLAPAK, J.O'BRIEN, S.J.KILPATRICK, H.M.KAUFFMAN and
P.J.CLEVELAND:
Comparative results of Cadaver and Related Donor Renal Homografts in Man and
Immunologic Implications of the Outcome of Second and Paired Transplants.
Ann. of Surg. 164, 352 (1966).

44. IWASAKI, Y., K.A.PORTER, J.R.AMEND, T.L. MARCHIORO, V. ZUEHLKE, T.E. STARZL:
The preapration and testing of horse antidog and antihuman AL Plasma or Serum and its protein fractions.
Surg. Gyn. and Obst. 1, 124 (1967).
45. JEEJEEBHOY, H.F.:
The realtionship of lymphopenia production and lymphocyte agglutinating and cytotoxic antibody titers to the immunosuppressive potency of heterologous Antilymphocyte Plasma.
Transplantation 5, 1121 (1967).
46. KALDEN, J., K.JAMES, W.G.WILLIAMSON, W.J.IRVINE:
The Suppression of Experimental Thyroiditis in the Rat by Heterologous Anti-Lymphocyte Globulin.
Clin. exp. Immunol 3, 973 (1968).
47. KASHIWAGI, N., C.O. BRANTIGAN, L.BRETTSCHNEIDER, C.G. GROTH and TH.E.STARZL
Clinical Reactions and Serologic Changes After the Administration of Heterologous ALG to Human Recipients of Renal Homografts.
Ann. intern. Med. 68, 275 (1968).
48. KELLER, R.:
Persönliche Mitteilung (1968).
49. KRIEG, A.F., R.P. BOLANDE, W.D. HOLDEN, C.A. HUBAY and L.PORSKY:
Membranous Glomerulonephritis occuring in human renal allograft.
Amer. J. Clin. Path. 34, 155 (1960).
50. LAMBERT, P.H. and J. SALMON:
Traitement immunosuppressiv chez 15 patients atteints d'affections autoimmunes ou de maladies ayant une pathogénie immunologique.
Acta Clinica Belgica 21, 171 (1966).
51. LAND, W.:
Wege der Immunsuppression.
Wiederbelebung und Organersatz, Bd. 4, 49 (1967).
52. LAND, W., E.FRICK, W.BRENDEL, R.ROSCHER und R.PICHLMAYR:
Experimentelle allergische Enzephalomyelitis: Ein Modell zur Prüfung der Wirksamkeit eines heterologen ALS auf die celluläre Immunreaktion.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 322, 525 (1968).
53. LAND, W., R.RUDOLPH und W. BRENDEL:
In-vitro-Wirkung eines heterologen Antiserums auf Lymphozyten der Ratte: Eine elektronenmikroskopische Studie.
Blut XVIII, 1 (1968).

54. LARGIADER, F., E.LINDER, W.SCHEITLIN und A.SENNING:
Erfahrungen mit ALG bei Nierentransplantationen.
Im Druck (1969).
55. LEIBOWITZ, S., M.H.LESSOF and L.A. KENNEDY:
The effect of antilymphocyte serum on experimental allergic encephalomyelitis
in the guinea-pig.
Clin. exp. Immunol. 3, 753 (1968).
56. LEVEY, R.H. and P.R.MEDAWAR:
Some experiments on the action of antilymphoid antisera.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 129, 164 (1966).
57. LEVEY, R.H. and P.B. MEDAWAR:
The mode of action of ALS.
In: Wolstenholme, G.E.W. and M. O'Connor:
Antilymphocytic serum, Ciba Foundation Study Group No. 29,
Churchill, London 1967, p. 72.
58. LORENZEN, I. and A. VIDEBAEK:
Treatment of collagen diseases with cytostatics.
Lancet II, 558 (1965).
59. LOWER, R.R., H.A.KONTOS, J.C. KOSEK, D.H.SEWELL, W.H.GRAHAM:
Experiences in heart transplantation technic, physiology and rejection.
Amer. J. Cardiol. 22, 766 (1968).
60. LOWER, R.R.:
Persönliche Mitteilung (1969).
61. MACKAY, I.R., S.WEIDEN and B.UNGAR:
Treatment of active chronic hepatitis and lupoid hepatitis with 6-mercaptopurine
and azathioprine.
Lancet I, 899 (1964).
62. MARTIN, W.J. and J.F.A.P. MILLER:
Site of Action of ALG.
Lancet II, 1285 (1967).
63. MEISNER, H., E.GAMS, S.HAGL, J.RING, P.SCHMIDT-HABELMANN,
F.SEBENING und E.STRUCK:
Experimentelle Erfahrungen mit der Herztransplantation.
Langenbecks Arch klin. Chir. 322, 668 (1968).
64. MEISNER, H.:
Persönliche Mitteilung (1968).

65. MEYER z.BUESCHENFELDE, K.H. und J.FREUDENBERG:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Azathioprin auf die Bildung zirkulierender Antikörper.
Klin. Wschr. 47, 379 (1969).
66. MITCHISON, N.A.:
Die Konzeption der Autoimmunität.
The Practitioner 199, 143 (1967).
67. MONACO, A.P., M.L.WOOD, J.G.GRAY and P.S. RUSSELL:
Studies on heterologous ALS in mice.
J. of Immunol. 96, 11, 229 (1966).
68. MONACO, A.P., M.L.WOOD and P.S.RUSSELL:
Studies of Heterologous ALS in Mice.
III. Immunologic Tolerance and Chimerism Produced Across the H-2 Locus with Adult Thymectomy and ALS.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 129, 190 (1966).
69. MONACO, A.P., M.L. WOOD, B.A. van der WERF and P.S. RUSSELL:
Effects of ALS in mice, dogs and man.
In: Wolstenholme, G.E.W. and M.O'Connor:
Antilymphocytic serum, Ciba Foundation Study Group No. 29,
Churchill, London 1967, p. 111.
70. MONACO, A.P., M.L. WOOD and P.S. RUSSELL:
Some Effects of Purified Heterolog. AHLS in Man.
Transplantation 5, 1106 (1967).
71. MONACO, A.P.:
Persönliche Mitteilung (1968).
72. NAGAYA, H. and H.O. SIEKER:
Lymphopenic Effect of Anti-Lymphocyte Serum.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 722 (1966).
73. NEVEUX, J.Y., F.CHETOCHINE, C.RIOUX, P.BAZAN and J.MATHEY:
Homotransplantations pulmonaires chez le chien avec utilisation de sérum antilymphocytaire.
Europ. Surg. Res. Vol.1, No. 3, 205 (1969).
74. OFUJI, T., R.SCHWARTZ and W.DAMESHEK:
The cellular site of antibody formation in autoimmune hematological disorders.
VIII Intern. Congress of Hemat. Abstracts, p. 356 (1960).

75. OLINER, H., R. SCHWARTZ and W. DAMESHEK:
Studies in experimental autoimmune disorders.
I. Clinical and Laboratory Features of Autoimmunization (Runt Disease)
in the Mouse.
Blood 17, 20 (1961).
76. PFISTERER, H., K. LANI, K. DEMMLER, S. THIERFELDER, A. FATEH-MOGHADAM,
M. EULITZ, W. BRENDL and W. STICH:
In Vorbereitung.
77. PICHELMAIER, H.:
Die Bedeutung der Lymphocyten für die Homotransplantation.
Langenbecks Arch. 315, 1 (1966).
78. PICHLMAIER, H., W. TREPEL, R. WAUBKE und G. GERSTMAYER:
Selektive Hemmung Immunkompetenter Lymphocyten.
Exp. Surg. Vol. a, 147 (1967).
79. PICHLMAIER, H., A. JABOUR, H. H. EDEL, B. ALTMAYER, H. DOBBELSTEIN,
H. J. GURLAND und R. MUELLER:
Die Verpflanzung von Leihennieren beim Menschen. Bericht über 20 Fälle.
Münch. med. Wschr. 8, 491 (1968).
80. PICHLMAIER, H., A. JABOUR, P. FAUL, H. H. EDEL, B. ALTMAYER, H. DOBBEL-
STEIN, H. J. GURLAND und R. MUELLER:
Nierentransplantation (Stand, Probleme, eigene Ergebnisse)
Archiv klin. Med. 214, 306 (1968).
81. PICHLMAIER, H.:
Klinik der Nierentransplantation.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 322, 69 (1968).
85. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie.
82. PICHLMAIER, H.:
Die akute Transplantatkrise - Symptomatologie, Behandlung -
Langenbecks Arch. klin. Chir.
86. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie.
83. PICHLMAYR, R.:
Herstellung und Wirkung heterologer Antihundelymphocytenserum.
Z. f. d. ges. exp. Med. 143, 161 (1967).
84. PICHLMAYR, R., W. BRENDL, G. BECK, E. SCHMITTDIEL, I. PICHLMAYR,
S. THIERFELDER, A. FATEH-MOGHADAM und W. LAND:
Gewinnung von heterologen Immunsereen gegen menschliche Lymphocyten.
Klin. Wschr. 46, 249 (1968).

85. PICHLMAYR, R., W.BRENDEL und G.TIDOW:
Eigenschaften heterologer Immenser gegen Hundelymphozyten.
Z.f.d. ges. exp. Med. 143, 299 (1967).
86. PICHLMAYR, R., W.BRENDEL und K.WONIGKEIT:
Blutbildveränderungen nach Gabe eines heterologen Antihundelymphocytenserums.
Z.f.d. ges. exp. Med. 143, 305 (1967).
87. PICHLMAYR, W.BRENDEL und I.PICHLMAYR:
Die immunsuppressive Wirkung eines heterologen Antihundelymphocytenserums.
Z.f.d.ges. exp. Med. 143, 313 (1967).
88. PICHLMAYR, R., W.BRENDEL, A.FATEH-MOGHADAM, I.PICHLAMAYR,
St.THIERFELDER, E.BOCK, G.BECK, E.SCHMITTDIEL, E.WAGNER,
K.DOBDELSTEIN und M.KNEDEL:
ALS and Kidney Transplantation.
Les Congrès et Colloques de l'Université de Liège, Vol. 43, 147
89. PICHLMAYR, R.:
Immunsuppression und Organtransplantation.
Münch. med. Wschr. 2277 (1967).
90. PICHLMAYR, R., W.BRENDEL and R.ZENKER:
Progress in immunsuppression.
Surgical Science (in press)
91. PICHLMAYR, R., W.BRENDEL and R.ZENKER:
Production and effect of heterologous anti-canine lymphocyte serum.
Surgery 61, No. 5, 774 (1967).
92. PICHLMAYR, R.:
ALS - heutiger Stand der Entwicklung.
Schweizer med. Wschr. 97, 1624 (1967).
93. PICHLMAYR, R., W.BRENDEL und R.ZENKER:
Erfahrungen mit heterologen Antilymphocytenserum beim Menschen.
Münch. med. Wschr. 893 (1968).
94. PORTER, K.A., T.L. MARCHIORO, T.E.STARZL:
Pathological changes in 37 human renal homotransplants treated with immuno-
suppressive drugs.
Brit. J. Urol. 37, 250 (1965).
95. RIETHMUELLER, G.:
Persönliche Mitteilung (1969).
96. VAN ROOD, J.J.:
Histocompatibility testing.
Munksgard, Copenhagen, p. 37 (1965).

97. ROSCHER, R.:

Die Beeinflussung der experimentellen allergischen Enzephalomyelitis mit heterologem Antilymphozytenserum bei der Ratte.
Dissertationsschrift 1969.

98. RUSSELL, P.S. and A.P. MEDAWAR:

Heterologous ALS and some of their effects.
Transplantation 5, 1086 (1967).

99. SACKS, J.H., D.R.FILIPPONE, D.M.HUME:

Lymphocytotoxic Effect of Rabbit-Anti-Rat-Lymphocyte Antiserum.
Transplantation 2, 60 (1964).

100. SANGUINETTI, F.A., G.GERSTMAIR, R.EISENMANN, R.WAUBKE, A.RUEDENHOLZ, F.TREPEL und H.PICHLMAIER:

Die Röntgenbestrahlung des Blutes im extrakorporalen Kreislauf und ihre Bedeutung für die Homotransplantation bei der Ratte.
Arch. klin. Med. 213, 316 (1967).

101. SEBENING, F., E.GAMS, W.KLINNER, H.MEISNER, P.SCHMIDT-HABELMANN und E.STRUCK:

Zur Transplantation des Herzens.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 1969
Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie.

102. SEIDEL, W.:

Die Gliederung von Dissertationen und wiss. Arbeiten.
Münch. med. Wschr. 2244 (1966).

103. SIMMONS, R.L., A.J. OZERKIS and R.J.HOEHN:

Antiserum to Lymphocytes: Interactions with Chemical Immunosuppressants.
In Press.

104. STARZL, T.E., C.G.GROTH, P.I.TERASAKI, C.W.PUTNAM, L.BRETTSCHNEIDER and T.L.MARCHIORO:

Heterologous ALG, histoincompatibility matching and human renal homotransplantation.
Surgery, 126, 1023 (1968).

105. STARZL, T.E., K.A.PORTER, Y.IWASAKI, T.L.MARCHIORO and N.KASHIWAGI:

The use of heterologous antilymphocyte globulin in human renal homotransplantation
In: Wolstenholme, G.E.W. and M.O'Connor:
Antilymphocytic serum, Ciba Foundation Study Group No. 29,
Churchill, London 1967, p. 4.

106. STARZL, T.E., T.L.MARCHIORO, D.E.HUTCHISON, K.A.PORTER, G.J.CERILLI and L.BRETTSCHEIDER:
The clinical use of ALG in renal homotranspl.
Transplantation 5, 1100 (1967).
107. STARZL, T.E., T.L.MARCHIORO, K.A.PORTER, Y.IWASAKI and G.J.CERILLI:
The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotranspl. and in human renal homotranspl.
Surg. Gyn. Obst. 124, 301 (1967).
108. STARZL, T.E., T.L.MARCHIORO, G.N.PETERS, C.H.KIRKPATRICK, W.E.C.WILSON, K.A.PORTER, D.RIFKIND, D.A.OGDEN, C.R.HITCHCOCK and W.R.WADDELL:
Renal heterotransplantation from baboon to man: experience with 6 cases.
Transplantation Vol. 2, No. 6, 752 (1964).
109. STARZL, T.E., T.L.MARCHIORO, P.I.TERASAKI, K.A.PORTER, T.D.FARIS, T.J.HERRMANN, D.L.VREDEVOE, M.P.HUTT, D.A.OGDEN and W.R.WADDELL:
Chronic survival after human renal homotranspl.
Ann. Surgery 162, 749 (1965).
110. STEFFEN, C.:
Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunpathologie sowie ihre klinische Anwendung.
Thieme Verlag Stuttgart, pp. 370 ff. (1968).
111. STINSON, E.B., E.DONG, J.S.SCHROEDER, D.C.HARRISON and N.E.SHUMWAY:
Initial clinical experience with heart transplantation.
Amer. J. Cardiol. 22, 791 (1968).
112. THIERFELDER, S., H.PFISTERER, A.TSIRIMBAS, W.MEMPEL, B.HORNUNG, M.EULITZ und W.STICH:
Die leukotoxische Wirkung eines homologen, menschlichen Antileukocytenplasmas (HALP).
Klin. Wschr. 47, 366 (1969).
113. TRAEGER, J.:
Persönliche Mitteilung.
114. TRAEGER, J., CARRAZ, M., D.FRIES, J.BROCHIER, Y.MANUEL, C.VEYSSEYRE, and J.PREVOT:
Activité chez l'homme d'immunoglobulines de cheval anti-lymphocytes humains.
1er Congrès international de la Soc. de Transpl., Paris 1967.
115. TREPEL, F., R.WAUBKE und H. BEGEMANN:
Phagocytose durch Lymphocyten.
Klin. Wschr. 44, 256 (1966).

116. TREPEL, F., G.GERSTMAIR, R.WAUBKE, H.PICHLMAIER und H.BEGEMANN:
Beziehungen zwischen der Abstoßung homologer Hauttransplantate und verschiedenen Lymphozytentypen im peripheren Blut.
Haematologie, Vol. a, Nr. 2, 119 (1967).
117. TREPEL, F., R.PICHLMAYR, I.KIMURA, W.BRENDEL und H.BEGEMANN:
Therapieversuche mit ALS bei Autoaggressionskrankheiten des Menschen.
Klin. Wschr. (in press).
118. TSIRIMBAS, A.D., R.PICHLMAYR, B.HORNUNG, H.PFISTERER, S.THIERFELDER, W.BRENDEL und W.STICH:
Therapieversuche mit AHLS bei Patienten mit chronischer Lymphadenose.
Klin. Wschr. (in press).
119. WAKSMAN, B.:
Experimental Allergic Encephalomyelitis.
Intern. Arch. Allergy 14 Suppl. (1959).
120. WAUBKE, R., G.GERSTMAIR, F.TREPEL, H.PICHLMAIER und H.BEGEMANN:
Wirkung von Röntgen-Ganzkörper- und Extrakorporal-Bestrahlung auf die Lymphocyten des peripheren Blutes.
Haematologie 1, 45 (1967).
121. WILLIAMS, G.M., H.J.O.WHITE and D.M.HUME:
Factors influencing the long term functional success rate of human renal allografts.
Transplantation 5, 837 (1967).
122. WINKELMANN, R.K., D.W.MULDER, E.H.LAMBERT, F.M.HOWARD and G.R.DIESSNER:
Dermatomyositis -Polymyositis comparison of untreated and cortison-treated patients.
Mayo Clinic Proceedings Aug 1968, 545.
123. WITĘBSKY, P.GRABAR, and P.MIESCHER:
Immunopathology "Historical roots of present concepts of immunopathology"
Schwabe, Basel 1959.
124. WOODRUFF, M.F.A. and N.F. ANDERSON:
The effect of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula and ALS on the survival of skin homografts in rats.
Ann.N.Y. Acad. Sci. 120, 119 (1964).
125. WOODRUFF, M.F.A., K.JAMES, N.F.ANDERSON and B.L.REID:
In vivo and in vitro properties of ALS.
In: Wolstenholme, G.E.W. and M.O'Connor:
Antilymphocytic serum, Ciba Foundation Study Group No. 29,
Churchill, London 1967, p. 57

126. WOODRUFF, M.F.A.:

Antilymphocyte serum: summary and further observations.
Transplantation, Vol.5, No. 4, 1127 (1967).

127. ZENKER, R., H.PICHLMAIER, R.ERPENBECK, H.W. BESIRSKY, A.JABOUR,
H.EDEL, H.J.GURLAND, R.MUELLER, B.ALTMEYER und H.DOBDELSTEIN:

Erste Erfahrungen mit der Transplantation von Leichennieren beim Menschen.
Münch. med. Wschr. 12, 613 (1967).

128. ZUKOSKI, C.F. and N.ENDE:

Membranous Glom. nephritis complicating Prolonged Survival of homografted kidneys.
Fed. Proc. 23, 201 (1964).

Ich danke Herrn Prof. Dr. W. Brendel für die Ueberlassung des Arbeitsplatzes am Institut für Experimentelle Chirurgie und für die ständige Unterstützung, für Anregung und Hinweise im Verlaufe der Arbeit.

Herrn Priv.-Doz. Dr. R. Pichlmayr und Herrn Dr. W. Land danke ich für die Einführung in das experimentelle Arbeiten, für Rat und Hilfe bei der Auswertung des vorliegenden Materials.

Allen, die mir bei der oft mühsamen Beschaffung des Materials geholfen haben, danke ich vielmals, besonders Herrn Dr. U. Fink sowie Fräulein S. Schröder und Fräulein H. Steinlandt.

Für technische Unterstützung danke ich Fräulein B. Schmeller und den med. technischen Assistentinnen des Institutes.

LEBENS LAUF

3. Juni 1945 geboren in Bad Wörishofen als Sohn von Dr. Joseph Ring
und seiner Ehefrau Berta, geb. Christ.
- 1951 - 1955 Besuch der St.-Anna-Volksschule in München
- 1955 - 1964 Besuch des humanistischen Wilhelmsgymnasiums in München
- 1964 Reifeprüfung im Juni 1964
- 1964 - 1967 vorklinisches Studium an der Universität München
naturwissenschaftliche Vorprüfung im SS 1965
ärztliche Vorprüfung im WS 1966/67
- 1967 - 1970 klinisches Studium an der Universität München
- 1967 Beginn der Mitarbeit im Institut für Experimentelle Chirurgie
- Frühjahr 1970 ärztliche Prüfung

